



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A ARTRITE REUMATOIDE E A MEDICINA DENTÁRIA: UMA RELAÇÃO BIDIRECIONAL?

Trabalho submetido por
Ana Maria Correia Pereira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A ARTRITE REUMATOIDE E A MEDICINA DENTÁRIA: UMA RELAÇÃO BIDIRECIONAL?

Trabalho submetido por
Ana Maria Correia Pereira
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professora Doutora Armanda Maria Subtil Amorim Rodrigues de Abreu

junho de 2017

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer em primeiro lugar à minha orientadora, Professora Doutora Armanda Maria Subtil Amorim Rodrigues de Abreu pela disponibilidade, simpatia e apoio na elaboração deste trabalho.

Ao ISCSEM e à Cooperativa Egas Moniz pela formação magnífica que proporcionam a todos os seus alunos.

Aos meus pais e irmã pelo incentivo que me dão e sempre deram, pela confiança que depositam em mim e por todos os valores que me incutiram.

À minha avó Perpétua, que está comigo em qualquer situação, que me deu sempre força e me disse que era capaz, e que me ensinou a nunca desistir daquilo em que acredito.

Ao João, pelo apoio incondicional, compreensão e carinho que estão sempre presentes.

A todos os meus amigos, fundamentais neste percurso, pelo apoio constante e partilha de momentos que guardarei para sempre.

RESUMO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune e inflamatória crônica de comprometimento sistêmico dado que, para além de afetar as pequenas articulações do corpo, afeta ainda outros sistemas, nomeadamente o sistema cardiovascular, pulmonar, renal, nervoso e ainda pode comprometer a cavidade oral, através das suas manifestações orais.

É uma doença cuja causa exata permanece desconhecida ainda nos dias de hoje, porém sabe-se que a ligação de certos fatores ambientais a um indivíduo geneticamente suscetível poderá desencadear a etiopatogenia da Artrite Reumatoide.

Dentro das manifestações orais da referida doença destaca-se a afetação artrítica da Articulação Temporomandibular (ATM) e a Doença Periodontal e ainda outras manifestações em menor escala, de que é exemplo a Síndrome de Sjögren Secundária.

Cada uma destas manifestações orais consegue relacionar-se com a Artrite Reumatoide na medida em que partilham diversos processos inflamatórios e patogénicos e, o ponto de viragem das investigações correntes indica que certas doenças ou a presença de certas bactérias orais podem estar na origem da Artrite Reumatoide.

Desta forma, pretende-se com esta revisão da literatura analisar as manifestações orais da AR e que importância têm na Medicina Dentária e, por outro lado, pesquisar na evidência científica atual o papel das doenças orais no percurso de formação e instalação clínica desta doença autoimune.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, Manifestações Orais, Periodontite, *Porphyromonas gingivalis*.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, inflammatory and autoimmune disease; RA affects the whole body (mainly the smaller joints) and affects the other systems, more precisely the cardiovascular, respiratory, renal and nervous systems and still can jeopardize the oral cavity through its own oral manifestations.

Nowadays the exact cause of RA is still unknown, however it's clear that the association of certain environmental factors with a genetically vulnerable individual could trigger the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis.

The main RA's oral manifestations are the TMJ arthritis and periodontitis and there are others in a minor extent, like the Secondary Sjögren's Syndrome.

Since one of these diseases can share different inflammatory and pathogenic processes with RA, we can relate them with this autoimmune condition; nowadays, the current investigations show that some oral diseases or the presence of certain bacterial species could trigger Rheumatoid Arthritis.

Thus, the purpose of this review is to analyse the oral manifestations of RA and its importance in dentistry and, on the other hand, to search on the actual evidence the role of oral diseases, which can mediate the inflammatory and autoimmune tools of RA.

Key words: Rheumatoid Arthritis, Oral Manifestations, Periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*.

ÍNDICE GERAL

1.Introdução	7
2.Desenvolvimento	12
2.1. Artrite Reumatoide	12
2.1.1. <i>Genética e patogénese</i>	13
2.1.2. <i>Processos patofisiológicos da Artrite Reumatoide</i>	17
2.1.3. <i>Fatores ambientais e fatores genéticos</i>	20
2.1.4. <i>Inflamação, reabsorção óssea e destruição de cartilagem</i>	23
2.2. Manifestações Oraís da Artrite Reumatoide.....	28
2.2.1. <i>Na ATM</i>	29
2.2.2. <i>Doença Periodontal</i>	34
2.2.3. <i>Outras manifestações</i>	42
2.3. As doenças orais podem influenciar a etiopatogenia da Artrite Reumatoide?	45
3.Conclusão	54
4.Referências Bibliográficas	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diferenças entre uma articulação normal e uma articulação afetada pela Artrite Reumatoide (Smolen et al., 2016).....	19
Figura 2: O papel dos fatores de risco e dos autoanticorpos na fisiopatologia da Artrite Reumatoide (Derksen et al., 2017).....	23
Figura 3: Vias de desenvolvimento da Artrite Reumatoide (Smolen et al., 2016).....	27
Figura 4: Colapso da Articulação Temporomandibular originando mordida aberta anterior (Sidebottom & Salha, 2012).....	28
Figura 5: Articulação Temporomandibular e estruturas que permitem o seu movimento (Gauer & Semidey, 2015)	30
Figura 6: Ortopantomografia de indivíduo com AR (Hamburger, 2016).....	32
Figura 7: Imagem de tomografia computadorizada da Articulação Temporomandibular de um paciente com Artrite Reumatoide (Abrão et al., 2016)	32
Figura 8: Ilustração esquemática das principais diferenças entre saúde periodontal, gengivite e periodontite (Hajishengallis, 2015).....	35
Figura 9: Disbiose e inflamação na Doença Periodontal (Hajishengallis, 2014).....	37
Figura 10: Língua de paciente com Síndrome de Sjögren Secundária – aparência lobulada, fissurada e lisa (Hamburger, 2016).....	43
Figura 11: Paciente com Síndrome de Sjögren Secundária – e sensação de queimadura oral (Abrão et al., 2016).....	43
Figura 12: Relação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatoide (Araújo et al., 2015).....	46
Figura 13: Modelo <i>Two-hit</i> explicativo da relação entre a Artrite Reumatoide e a Doença Periodontal (Payne et al., 2014)	47
Figura 14: Citrulinização mediada pela <i>P.gingivalis</i> e formação de anticorpos anti proteínas citrulinadas (ACPA) na Artrite Reumatoide (Hajishengallis, 2015).....	49

LISTA DE SIGLAS

Aa - *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

ACPA – Anticorpo anti proteínas citrulinadas

AR – Artrite Reumatoide

ATM – Articulação Temporomandibular

DP- Doença Periodontal

EP – Epítipo Partilhado

Fc – Fração constante

FR – Fator Reumatoide

Ig - Imunoglobulina

IL - Interleucina

MMP – Metaloproteinases de matriz

OPG - Osteoprotegrina

PAD – Peptidil arginina deiminase

PG – Prostaglandina

RANK - Recetor Ativador do Fator Nuclear κ B

RM – Ressonância Magnética

SSS – Síndrome de Sjögren Secundário

TNF – Fator de Necrose Tumoral

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) foi primeiramente descrita por volta do ano 1800, na tese de Doutorado do médico francês Augustin Jacob Landré-Beauvais, que a definiu como uma forma da doença denominada por gota; aproximadamente 60 anos depois, Alfred Garrod definiu a diferença entre a gota e a AR e conferiu-lhe a sua presente designação (Treister & Glick, 1999).

A AR é uma doença autoimune sistémica (Kaur, Mohindra, & Singla, 2017) e inflamatória crónica, caracterizada por enfraquecimento, tumefação e destruição articular, conduzindo os indivíduos a incapacidade severa e morte precoce quando não tratada (Aletaha et al., 2010) e, desta forma, terá um impacto significativo na qualidade de vida destes doentes (Singh et al., 2009).

O sistema imunitário, em condições normais, é dotado de tolerância às moléculas reconhecidas como suas, ou seja, às moléculas conhecidas como “próprias”; pelo contrário, nas doenças autoimunes este mesmo sistema induz a formação de respostas específicas contra elementos do “próprio”, levando à perda de tolerância contra uma ou mais moléculas do organismo: assim sendo, nestas patologias onde a AR se enquadra, é observada uma batalha diretamente contra os tecidos autólogos e consequentemente a perda de tolerância sistémica (Kaur et al., 2017).

É caracterizada como uma das artropatias mais comuns, atingindo 0,5 a 1% da população mundial (Smolen, Aletaha, & McInnes, 2016), com uma incidência variando entre os 24 e os 48 casos por cada 100.000 indivíduos, valores estimados dependentes do período de tempo, idade da população e localização geográfica (Arkema, Karlson, & Costenbader, 2010); tende a reduzir a sua incidência das zonas citadinas para as zonas rurais e de norte para sul nos países do hemisfério norte (Smolen et al., 2016).

Estima-se que o seu pico de incidência corresponda às mulheres na aproximação da meia idade (Scher, Bretz, & Abramson, 2014) e com um rácio de desenvolvimento 3 vezes superior ao do género masculino (Viatte, Plant, & Raychaudhuri 2013).

É uma condição poliarticular, que afeta principalmente as articulações das mãos,

pés, pulsos, joelhos e ombros (Sidebottom & Salha, 2012), influenciando particularmente as pequenas articulações dos pés e das mãos, induzindo progressiva destruição das mesmas (Silvestre, Silvestre-Rangil, Bagan, & Bagan, 2016).

O processo patogénico engloba a produção de *pannus* (proliferação sinovial) e consequentemente a destruição do osso articular, da cartilagem e formação de erosões ósseas (Sidebottom & Salha, 2012).

Dentro dos processos etiopatogénicos incluem-se também os procedimentos de citrulinização proteica através da enzima peptidil arginina deiminase (PAD), cuja função será guiar modificações pós-traducionais, formação de novos epítomos e geração de anticorpos anti proteínas citrulinadas (ACPAs) (Bingham & Moni, 2013).

A maioria da população afetada pela Artrite Reumatoide constitui seropositividade para os ACPAs, ou seja, uma AR ACPA positiva (Okada et al., 2014); o complexo major de histocompatibilidade (MHC) está presente no cromossoma 6 (Okada et al., 2014), onde mais precisamente as suas moléculas da classe II são fundamentais nos processos autoimunes (Eike et al., 2012); este complexo, contribui em grande escala para a herança da AR ACPA⁺ (Okada et al., 2014).

De forma resumida, os fatores genéticos incluídos na patogénese da AR encontram-se na classe II do complexo major de histocompatibilidade/antígenos leucocitários humanos (HLA), mais precisamente na região HLA-DR e também nas regiões não-HLA (Kurkó et al., 2013).

Ainda de causa exata desconhecida, pensa-se que a sua etiologia seja secundária a uma interação de diversos fatores, nomeadamente particularidades genéticas referidas acima e determinadas exposições ambientais (Fuggle, Smith, Kaul, & Sofat, 2016).

Mais ainda, sabe-se que a taxa de concordância genética é de apenas 15% nos estudos realizados em gémeos monozigóticos, permitindo o pensamento de que os fatores epigenéticos e ambientais são imprescindíveis para o desenvolvimento clínico da AR (Scher et al., 2014).

Para além das articulações, o envolvimento pulmonar, cardiovascular, nervoso, renal e ocular também pode ocorrer nos pacientes com Artrite Reumatoide (Sidebottom & Salha, 2012) e ainda são observadas manifestações na cavidade oral, sendo as mais

comuns a afetação da Articulação Temporomandibular (ATM), a Doença Periodontal (DP) e a Síndrome de Sjögren (Bingham & Moni, 2013).

Desta forma, as linhas de investigação atuais têm dado especial atenção às alterações que poderão existir na cavidade oral dos indivíduos que manifestam a Artrite Reumatoide, englobando hipóteses de vias de inflamação semelhantes e comuns fatores de risco de onde se destacam as dificuldades de manutenção de uma boa higiene oral pelo comprometimento da ATM ou das articulações periféricas, o hábito de fumar e ainda os efeitos da medicação, mais precisamente dos fármacos anti inflamatórios não esteroides (AINEs), imunossupressores e corticosteroides (Bingham & Moni, 2013):

Como referido, a pesquisa da relação existente entre a Artrite Reumatoide e o sistema estomatognático revela que esta patologia afeta frequentemente a Articulação Temporomandibular, influenciando a função do sistema mastigatório (Yilmaz et al., 2012), com uma frequência de envolvimento a variar entre 5 a 86% da população afetada pela doença (Sidebottom & Salha, 2012).

A Doença Periodontal, outra manifestação oral referida, constitui uma das maiores causas de perda dentária, representa uma das mais frequentes condições orais patológicas (Silvestre et al., 2016) e caracteriza-se pela destruição dos tecidos moles e duros do periodonto, ou seja, dos tecidos que suportam e envolvem os dentes (Payne, Golub, Thiele, & Mikuls, 2015).

A DP, constituindo uma doença inflamatória crónica induzida pelo biofilme (Hajishengallis, 2014), caracteriza-se pela formação de bolsas periodontais originadas pela perda de inserção entre o dente e a gengiva (Fuggle et al., 2016) e provoca a degradação do periodonto não só pela presença de placa bacteriana mas também pela criação de uma resposta inflamatória à presença microbiana que lhe é característica (Hajishengallis, 2014).

No entanto, como a presença de placa bacteriana é precisa mas não forte o suficiente para induzir a DP (Campbell, Millhouse, Malcolm, & Culshaw, 2016; Hajishengallis, 2014), o estado de homeostasia no periodonto poderá ser quebrado através de fatores relacionados com o hospedeiro ou com o microbioma, incluindo-se as

mutações ou polimorfismos genéticos, as imunodeficiências adquiridas ou congénitas, algumas doenças sistémicas, a idade, alterações ambientais como o stress, tabaco ou hábitos alimentares, as alterações epigenéticas provocadas pelos fatores do meio e, por fim, a presença de agentes patogénicos capazes de transformar um ambiente simbiótico em ambiente disbiótico (Hajishengallis, 2014).

Dentro dos agentes patogénicos chave destacam-se as bactérias do clássico complexo vermelho: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* (Hajishengallis, 2014).

Com a perda de homeostasia, a desregulação imunitária na Periodontite pode ser vista como uma falha na resolução da atividade inflamatória, como uma resposta autoimune, como uma excessiva ou inapropriada resposta inflamatória ao estímulo bacteriano ou ainda uma combinação de todos estes fatores (Campbell et al., 2016).

À semelhança do que ocorre na DP, sabe-se que o processo inflamatório é fundamental no aparecimento da AR, na progressão da mesma e sua cronicidade, contribuindo para a posterior e sucessiva degradação dos tecidos moles e duros (Silvestre et al., 2016).

Ao causar inflamação crónica, é induzida a constante libertação de mediadores inflamatórios e, deste modo, a DP é um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias sistémicas, nomeadamente alterações durante a gravidez, obesidade (Silvestre et al., 2016), Diabetes Mellitus, doenças cardiovasculares e ainda a Artrite Reumatoide (Campbell et al., 2016; Silvestre et al., 2016), recorrendo-se neste último caso às pesquisas mais recentes (Silvestre et al., 2016).

No contexto da análise da sugerida relação bidirecional entre a AR e a DP, o número de investigações aumentou e surgiu devido ao papel da citrulinização proteica, da resposta autoimune e do pensamento de que algumas bactérias orais podem desempenhar um papel fundamental na patogénese da AR: com a descoberta de que a *Porphyromonas gingivalis* expressa uma PAD com capacidade de citrulinização, sugere-se atualmente uma ligação entre as duas doenças (Bingham & Moni, 2013).

Deste modo, a evidência atual sugere que são necessários vários estímulos para a perda de tolerância sistêmica e desenvolvimento da AR, interligando os fatores ambientais e de estilo de vida a um indivíduo suscetível geneticamente (Smolen et al., 2016).

A Artrite Reumatoide constitui uma perturbação patologicamente heterogênea (Smolen et al., 2016) e deste modo, com a presente revisão da literatura pretende-se analisar de que forma pode ter implicações no sistema estomatognático e, por outro lado, se a via da sua patogénese pode estar relacionada com uma doença oral.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune crónica, inflamatória e progressiva e está associada a efeitos articulares, extra-articulares e sistémicos (Choy, 2012); dentro dos efeitos sistémicos destacam-se as consequências cardiovasculares, psicológicas, pulmonares e esqueléticas (McInnes & Schett, 2011), tendo como exemplos a ocorrência de pleurites, neuropatias periféricas, pericardites, sensação de boca e olhos secos (Síndrome de Sjögren Secundário), infeções recorrentes (Klasser, Balasubramaniam, & Epstein, 2007), nódulos reumatoides, amiloidose secundária, vasculites e linfomas (Smolen et al., 2016).

Constitui a principal patologia inflamatória articular, cuja prevalência na população em geral é de 0,5-1% (Cordeiro et al., 2016; Smolen et al., 2016), observando-se mais no género feminino com um rácio de 3:1 (Viatte, Plante, & Raychaudhuri, 2013); no entanto, tem sofrido uma descida substancial na sua incidência, observando-se a sua manifestação numa idade cada vez mais avançada (Gabriel & Michaud, 2009).

A AR é considerada uma doença degenerativa das articulações e afeta as pequenas articulações das extremidades, com tendência a ser simétrica, ocorrendo em simultâneo nos dois lados do corpo (Klasser et al., 2007).

A AR é caracterizada pela inflamação da sinovial, por edema, pela produção de autoanticorpos (McInnes & Schett, 2011) e o processo inflamatório inerente à doença tem como alvo a cartilagem articular, o osso periarticular e o osso subcondral (Goldring, 2003).

Os pacientes afetados pela doença podem experienciar incapacidade física severa, destruição das articulações e múltiplas morbilidades (Choy, 2012); para além disso, à medida que a doença progride, observa-se uma destruição crescente dos componentes estruturais das articulações (Goldring, 2003); pode provocar também a

morte precoce e implicar custos socioeconômicos (McInnes & Schett, 2011).

Deste modo, o peso socioeconômico envolvido relaciona-se com a diminuição da participação na vida social, custos médicos, reduzida capacidade de trabalho e impotência funcional (Smolen et al., 2016).

É, neste sentido, uma doença crônica com peso tanto no indivíduo como na sociedade (Smolen et al., 2016).

2.1.1. Genética e patogénese

A herança genética da Artrite Reumatoide é aproximadamente 60% (Kurkó et al., 2013) e, com uma história familiar positiva de AR, o risco aumenta cerca de 3 a 5 vezes, envolvendo assim os fatores genéticos nos fatores patogénicos da doença (Smolen et al., 2016), revelando-se uma patologia complexa no campo da genética, dado que podem ser incluídos vários processos, nomeadamente o envolvimento de vários genes, a variância genética e a penetrância incompleta (Bartold, Marshall & Haynes, 2005).

Vários estudos realizados identificaram mais de 100 *loci* associados ao risco de AR (Leech & Bartold, 2015) onde estes, na sua maioria, envolviam mecanismos imunitários (Smolen et al., 2016).

Na patogénese da AR, estão incluídos os fatores genéticos relacionados com a Classe II do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) e HLA-DR e também os genes não-HLA (Kurkó et al., 2013).

Os genes HLA e alguns não-HLA estão relacionados com a autoimunidade (Kurkó et al., 2013) e, deste modo, nesta doença autoimune ocorre a produção de autoanticorpos: o Fator Reumatoide (FR) e os anticorpos anti proteínas citrulinadas (ACPAs) (Mays, Sarmadi, & Moutsopoulos, 2012); na presença de ACPAs, o HLA constitui o fator de risco genético mais conhecido (Klein & Gay, 2015).

Por outro lado, a Artrite Reumatoide para além de ser caracterizada pela presença de anticorpos anti proteínas citrulinadas como referido acima, pode ser também caracterizada pela sua ausência (AR ACPA negativa) (Klein & Gay, 2015).

O FR foi o primeiro sistema de autoimunidade descrito na AR e é um autoanticorpo que reage contra a Imunoglobulina G humana (IgG), mais precisamente, contra a sua Fração constante (Fc) (Derksen, Huizinga, & van der Woude, 2017; Silvestre et al., 2016); este, sendo o primeiro sistema, começou por ser o único marcador laboratorial para monitorizar a AR (Silvestre et al., 2016); no entanto, o FR é limitado em fase de diagnóstico devido à sua baixa especificidade (Fuggle et al., 2016), uma vez que também está presente em doenças oncológicas, outras patologias autoimunes, infeções crónicas ou simplesmente na população geriátrica (Silvestre et al., 2016).

Na patogénese da Artrite Reumatoide o sistema predominante é o sistema do HLA, em particular o HLA-DRB1 (Smolen et al., 2016); mais ainda, foi estabelecido que os alelos que partilham a mesma sequência de aminoácidos na região HLA-DRB1 (o designado **epítopo partilhado - EP**) têm maior suscetibilidade para a doença (Kurkó et al, 2013; McInnes & Schett, 2011). O epítopo partilhado é, deste modo, uma pequena sequência peptídica que é possível encontrar nos alelos HLA-DR (Demmer, Molitor, Jacobs Jr. & Michalowicz, 2011).

Isto explica que as moléculas HLA que contêm a sequência de EP podem apresentar péptidos artrogénicos específicos, conduzindo a uma reação autoimune específica das articulações (Derksen et al, 2017).

Deste modo, o epítopo partilhado liga-se com elevada afinidade a proteínas citrulinadas (Barra et al., 2013) e está presente em 60-70% dos pacientes com AR; deste processo resulta a **ativação de Linfócitos T** e, consequentemente, a produção de ACPAs pelas células B imunitárias (Barra et al., 2013).

Corroborando a última afirmação, verifica-se que o epítopo partilhado tem **preferencial ligação às proteínas citrulinadas** que são formadas em resposta a modificações pós-traducionais mediadas pelas enzimas PAD (Derksen et al., 2017), cujo papel será discutido mais à frente.

Em pacientes com EP, o risco aumentado de AR relaciona-se com a seropositividade para anticorpos anti proteínas citrulinadas e anticorpos contra a Imunoglobulina G (IgG) (Fator Reumatoide – FR) (Smolen et al., 2016); são os autoanticorpos mais predominantes no soro de pacientes com AR (Derksen et al., 2017) e, em fase de diagnóstico, estão presentes em 50-70% dos doentes (Smolen et al., 2016).

Os anticorpos anti proteínas citrulinadas podem ser encontrados até 10 anos antes do diagnóstico da AR: a designada pré Artrite Reumatoide (Smolen et al., 2016).

As proteínas citrulinadas são encontradas no líquido sinovial de articulações afetadas pela AR, proporcionando a ligação dos ACPAs a estes antígenos, resultando daqui o aumento da inflamação no local (Derksen et al., 2017).

A AR seropositiva está relacionada com um aumento de destruição e dano articular e também com uma mais rápida progressão radiográfica (Derksen et al., 2017).

Por outro lado, outras hipóteses continuam a ser estudadas acerca do envolvimento do Epítipo Partilhado na AR: estes alelos podem servir de ligação na calreticulina, recetor imunitário inato presente, por exemplo, nas células dendríticas; esta interação é capaz de iniciar processos de transdução de sinal, alterando o fenótipo das células dendríticas e conduzindo o papel de resposta das células T para as células T *helper* 17 (Th17) (Derksen et al., 2017).

No entanto, o motivo que relaciona a perda de tolerância sistémica com a instalação de inflamação localizada nas articulações permanece desconhecido (McInnes & Schett, 2011).

Estudos recentes demonstram também outros alelos de risco da AR: o HLA-B e o HLA-DPB1 (Viatte et al., 2013); assim sendo, juntamente com as variações no HLA-DRB1, consegue explicar-se a variabilidade de risco genético no desenvolvimento da Artrite Reumatoide motivada pela região do MHC (Viatte et al., 2013).

Observa-se ainda uma grande variabilidade genética tendo em conta a contribuição dos alelos HLA com epítipo partilhado: contribuem em 18% na herança da AR ACPA⁺ e com apenas 2,4% na herança da AR ACPA⁻ (Van Der Woude et al., 2009).

Região não-HLA

Quanto aos genes não-HLA, também os polimorfismos de um único nucleótido estão associados à AR (Derksen et al., 2017), sendo o **PTPN22**, o **IL23R** e o **PADI4** os de maior relevância (Kurkó et al., 2013).

Também o **TRAF1/C5** está fortemente associado à AR ACPA⁺ (Van Der Woude et al., 2009); no entanto, os alelos de risco não-MHC apenas representam 3-5% da causa genética da AR (Choy, 2012).

O **PTPN22** demonstra, a seguir ao HLA-DRB1, a segunda maior associação genética com a AR, dado que ocorre um polimorfismo levando à alteração de um aminoácido na cadeia, resultando numa AR ACPA⁺ e FR⁺ (Kurkó et al., 2013).

O **PADI4** codifica a formação da enzima peptidil arginina deiminase (PAD) 4, mediadora da citrulinização proteica (conversão de arginina por citrulina), um fator chave no desenvolvimento da doença (Kurkó et al., 2013); segundo alguns autores, a maioria dos casos de AR são estimulados pela resposta imunitária às proteínas citrulinadas (Koziel, Mydel, & Potempa, 2014). O processo de citrulinização proteica consiste numa modificação pós-traducional dos resíduos de arginina através das PADs (Wegner et al., 2010).

Esta alteração de aminoácido, reconhecida como autoantigénio, leva ao desenvolvimento de autoanticorpos e consequente dano autoimune característico da Artrite Reumatoide (Fuggle et al., 2016).

A **PAD** é produzida por células humanas, por exemplo nos pulmões e também pela *Porphyromonas gingivalis*, assunto que irá ser abordado mais à frente (Fuggle et al., 2016).

As proteínas citrulinadas também estão associadas a condições patológicas como a Periodontite e a fatores ambientais, como o tabaco (Fuggle et al., 2016).

Os estudos mais recentes focam-se nos ACPAs, cuja função é diretamente contra as proteínas citrulinadas (Derksen et al., 2017)

Deste modo, afirma-se que são exigidos múltiplos mecanismos para o desenvolvimento da Artrite Reumatoide (Derksen et al, 2017).

2.1.2. Processos Patofisiológicos da Artrite Reumatoide

A AR é caracterizada pela presença específica de anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA), originados pela peptidil arginina deiminase (enzima PAD) cuja função é converter a arginina em citrulina e futura condução até à autoimunidade que representa esta patologia (Quirke et al., 2014).

Os ACPAs, através da ativação do **complemento** ou pela ligação a **recetores Fc**, potenciam a resposta imunitária e originam o estado inflamatório (Choy, 2012; Derksen et al., 2017).

Quanto ao sistema do **complemento** - cuja ativação está a cargo de 3 vias (a clássica, a alternativa e a via da lectina) – observam-se baixos níveis de componentes do complemento na sinovial dos pacientes com Artrite Reumatoide; por outro lado, são notados altos níveis de produtos que sofreram clivagem, o que indica uma ativação aumentada deste sistema (Derksen et al., 2017); a via da lectina é rejeitada pelos ACPAs quando pretendem recrutar a via do complemento, utilizando para este fim as vias alternativa e clássica (Derksen et al., 2017).

A AR caracteriza-se pela formação de complexos imunitários formados pelos ACPAs com antigénios que contêm citrulina e ligação posterior do FR, processos que levam à ativação do complemento, referido anteriormente (Smolen et al., 2016)

Os ACPAs podem pertencer ao isotipo IgM, IgA ou IgG; o seu estado de glicosilação alterado, realça e eleva a ligação do recetor Fc e do antigénio citrulinado e ainda recorrem a um pedido de ajuda às células T (Smolen et al., 2016).

A função patogénica dos ACPAs compreende:

- a **ativação osteoclástica** pela criação de complexos imunitários e ocupação do recetor Fc (Smolen et al, 2016), ou seja, têm a capacidade de se ligar

diretamente à superfície dos osteoclastos, promover a diferenciação das células precursoras osteoclásticas, estimular os osteoclastos conduzindo, deste modo, à reabsorção óssea (erosões ósseas) (Derksen et al., 2017) **ou**

- a **ativação de macrófagos**, por exemplo, através da ligação de recetores do tipo *toll* via barreira de antigénio, ocupação do recetor Fc ou ambos (Smolen et al., 2016).

Os ACPAs formam complexos imunológicos que irão interagir com o Fator Reumatoide, potenciando a resposta destrutiva e inflamatória. O FR está mais implicado comparativamente aos ACPAs nos mecanismos de ativação dos macrófagos e de citocinas (Smolen et al, 2016).

Na fisiopatologia da doença, as células T, B e outras citocinas desempenham papéis fundamentais; as citocinas mais envolvidas no processo são a Interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), seguindo-lhes a Interleucina-1 (IL-1) e a Interleucina-17 (IL-17); estas citocinas são capazes de ativar genes com capacidade de resposta inflamatória (Choy, 2012):

- IL-6: tem um importante papel na patogénese da AR. Permite a ativação de osteoclastos, proliferação de células B e de células T, produção de anticorpos e recrutamento de neutrófilos (Choy, 2012);
- TNF- α : outra citocina pró-inflamatória envolvida na biopatologia da AR. Contribui com a libertação de prostaglandinas (PG) e outras citocinas, ativação de monócitos, aumento de Metaloproteinases de matriz (MMP) e diminuição da proliferação de fibroblastos na sinovial (Choy, 2012);
- IL-1: contribui para o aumento da libertação de PG, MMP e citocinas; participa na ativação osteoclástica (Choy, 2012);
- IL-17: intervém no recrutamento de neutrófilos e monócitos; facilita a entrada de células T e sua ativação; contribui para o aumento da resposta imunitária, através da indução de formação de IL-6; contribui também para o dano da cartilagem e osteoclastogénese e a sua atividade é sinérgica com o TNF- α , a IL-1 β e o Interferão- γ (IFN- γ) (Choy, 2012).

Numa articulação afetada pela doença, observa-se infiltração leucocitária no compartimento articular que origina inflamação da membrana sinovial (Smolen et al.,

2016).

As células presentes na sinovite de pacientes com Artrite Reumatoide englobam células imunitárias inatas (incluindo mastócitos, monócitos e células dendríticas) e células imunitárias adaptativas (Linfócitos B, Linfócitos T e células plasmáticas) (Smolen et al., 2016) (Figura 1)

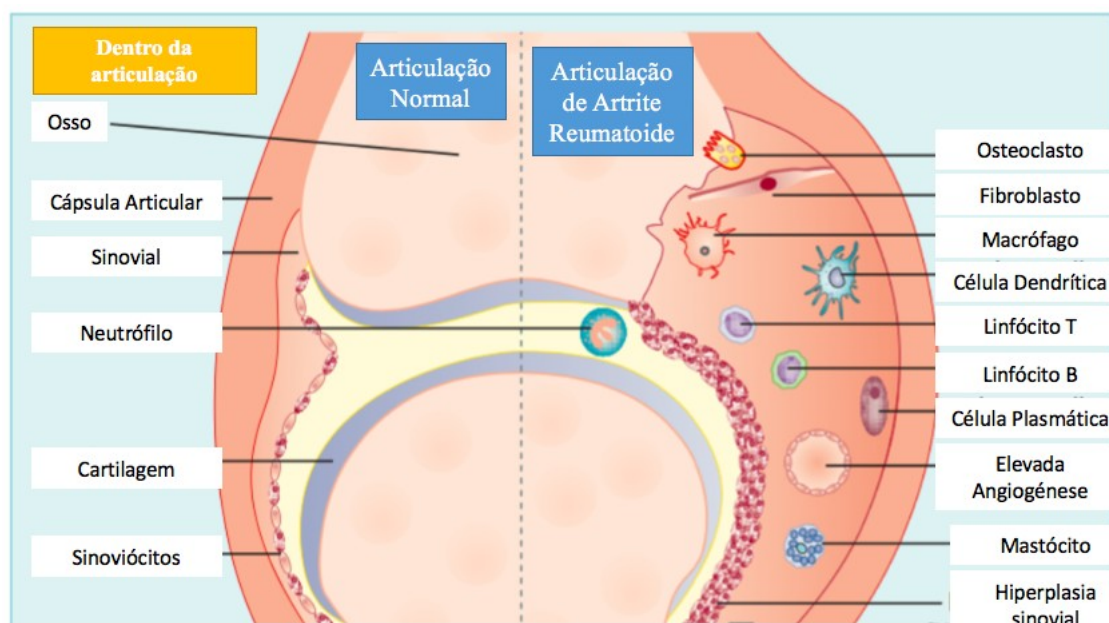


Figura 1: Diferenças entre uma articulação normal e uma articulação afetada pela AR [Adaptado de (Smolen et al., 2016)].

As células B, macrófagos e células dendríticas apresentam antígenos relacionados com a AR às células T; mais ainda, as células B têm nelas próprias a função de produzir anticorpos, citocinas e **autoanticorpos** (Choy, 2012); já os macrófagos estão envolvidos no processo de osteoclastogênese e são a maior fonte de citocinas, nomeadamente das já referidas anteriormente: IL-1, IL-6 e TNF- α (Choy, 2012).

2.1.3. Fatores Ambientais e Fatores Genéticos

Apesar da causa exata permanecer desconhecida, a Artrite Reumatoide envolve uma interação entre os fatores ambientais e os fatores genéticos (Arvikar et al., 2013; Choy, 2012).

Ao integrar fatores ambientais e genéticos, a Epigenética contribui para a patogênese da AR (Smolen et al., 2016); no entanto sabe-se que, tanto a genética como alguns fatores do meio são integrantes notáveis, porém a maioria dos fatores ambientais continuam ainda incógnitos (Viatte et al., 2013).

Na Artrite Reumatoide, a formação de autoanticorpos está associada tanto a fatores ambientais como genéticos, destacando-se o tabaco, a alteração do microbioma e os alelos HLA-EP (Derksen et al., 2017).

No campo da genética, o risco de desenvolver AR nos familiares diretos dos indivíduos afetados pela doença estima-se que seja maior que o dobro (Viatte et al., 2013).

Em 1976, as investigações demonstraram que os mesmos genes HLA estavam presentes nos pacientes com AR, tornando o HLA um contribuinte genético para o desenvolvimento desta doença; anos mais tarde, outros alelos de risco para a AR foram identificados dentro do HLA-DRB1 (Viatte et al., 2013).

Dentro dos fatores ambientais, estão incluídos o tabaco e a condição socioeconómica; as infeções assumem também relevância (Smolen et al., 2016):

Quanto à origem infecciosa da doença, têm sido estudados vários agentes infecciosos que podem estar implicados no desenvolvimento da AR: a bactéria *Porphyromonas gingivalis* (associada à Doença Periodontal) tem sido estudada nos últimos anos como tendo um papel no desenvolvimento da AR; é a única bactéria apta para expressar a enzima peptidil arginina deiminase (PAD), resultando em citrulinização proteica, inflamação crónica (caracterizada pela presença de citocinas pró inflamatórias e Fator de Necrose Tumoral – TNF) e destruição erosiva do periodonto (Ruiz-Esquiue & Sanmartí, 2012).

Outros agentes infecciosos foram implicados no processo de patogénese da AR, como o *Proteus mirabilis*, a *Escherichia coli* e o *Vírus Epstein-Barr* (Smolen et al., 2016); no entanto, estas causas infecciosas ainda permanecem como tema controverso no campo de causas desencadeantes da AR (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012; Smolen et al., 2016).

Em relação ao tabaco, foi reconhecido como um fator de risco ambiental para a AR apenas na década de 80 (Klareskog, Padyukov, & Alfredsson, 2007; Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012) e sabe-se, atualmente, que o tabaco é o fator de risco ambiental mais influente, aumentando o risco de desenvolvimento de AR para o dobro, com efeito marcado nos anticorpos anti proteínas citrulinadas (Linden, Lyons, & Scannapieco, 2013): em alguns estudos coorte foi demonstrado que o tabaco pode conduzir à produção de ACPAs e posteriormente ao desenvolvimento de AR ACPA positiva (Kurkó et al., 2013), justificando cerca de um terço dos pacientes com ACPA⁺ (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012).

Deste modo, está estudada a relação entre o hábito de fumar e os alelos com epítomos partilhados, conferindo o risco de AR ACPA⁺ (Kurkó et al., 2013; Van Der Woude et al., 2009).

O tabaco afeta vários órgãos do corpo humano, em especial o sistema cardiovascular, o respiratório e ainda o sistema imunitário, através da formulação de uma resposta imunitária (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012).

Assim sendo, a exposição ao tabaco e criação consequente de um substrato para se desencadear uma resposta imune, conduz à citrulinização proteica nos pulmões (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012) e também, o tabaco ao interagir com os alelos EP intensifica o risco de desenvolvimento de ACPAs, aumentando deste modo o risco de AR (Demmer et al, 2011).

Mais ainda, sabendo-se que o HLA-DR EP é o fator de risco genético mais importante na AR (Padyukov, Silva, Stolt, Alfredsson, & Klareskog, 2004), observou-se que o hábito de fumar aumentava o risco de AR entre pessoas com suscetibilidade aos alelos HLA-DR4, estabelecendo-se, desta forma, uma relação (McInnes & Schett, 2011).

Deste modo, os ACPAs estão intimamente ligados ao maior fator de risco ambiental de desenvolvimento da AR: o tabaco (Barra et al., 2013; Derksen et al., 2017).

No entanto, dado que a citrulinização proteica ocorre também sob condições fisiológicas, ainda não é conhecido o mecanismo que origina perda de tolerância contra as proteínas citrulinadas e sucessiva produção de autoanticorpos (ACPs): **está sugerida a interação gene-ambiente entre os alelos HLA-DR EP, o tabaco e o PTPN22** (Derksen et al., 2017)

A perda de tolerância, em indivíduos suscetíveis geneticamente, origina a formação de ACPAs na sinovial e desencadeia a AR (Koziel et al., 2014).

À medida que a citrulinização proteica ocorre, um segundo estímulo inflamatório é requerido para desencadear a AR (Fuggle et al., 2016) e desta forma a perda de tolerância será provocada:

- pela chamada das células T imunitárias pelos fatores genéticos
- e pelo aumento de proteínas citrulinadas (antígenos): processo influenciado pelo tabaco (Derksen et al., 2017).

O tabaco, para além de aumentar o risco de uma Artrite Reumatoide ACPA⁺ (como referido anteriormente), pode também influenciar a forma como a doença se manifesta clinicamente; no entanto, alguns estudos indicam que o padrão da doença é similar em fumadores e não fumadores (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012).

Por outro lado, certos autores referem um aumento das manifestações extra-articulares, aumento dos nódulos reumáticos e envolvimento pulmonar em pacientes fumadores (Ruiz-Esquide & Sanmartí, 2012)

Um estudo realizado por Arvikar et al (2013), que demonstrou que os pacientes com AR não relacionada à *P.gingivalis* apresentavam na sua maioria o hábito de fumar, permitiu desta forma a sugestão de que os pulmões poderiam ter sido o local escolhido para a citrulinização proteica, em vez da gengiva (Arvikar et al., 2013).

Outra hipótese está relacionada com a relação pressuposta sugerida entre os ACPAs, o tabaco e/ou a alteração do microbioma oral e intestinal (Derksen et al., 2017); no entanto, está ainda por elucidar o papel do microbioma intestinal no risco e desenvolvimento da Artrite Reumatoide (Smolen et al., 2016).

As novas hipóteses de estudo indicam que uma disbiose, tanto no microbioma oral como no intestinal, podem levar à perda de função de barreira, inflamação local e deslocação bacteriana da mucosa para a corrente sanguínea (Derksen et al., 2017) (Figura 2)

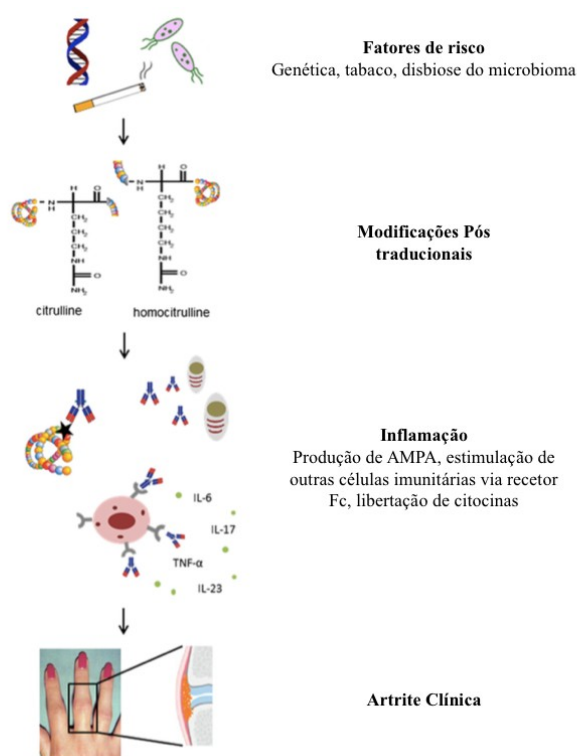


Figura 2: O papel dos fatores de risco e dos autoanticorpos na fisiopatologia da Artrite Reumatoide [Adaptado de (Derksen et al., 2017)].

2.1.4. Inflamação, reabsorção óssea e destruição de cartilagem

Nesta doença os sistemas inflamatório e imunitário estão intimamente relacionados com a destruição de cartilagem e de osso e, apesar da causa permanecer desconhecida, existem vários caminhos envolvidos na formação da mesma (Smolen & Steiner, 2003).

Como referido acima, esta doença envolve a destruição de osso e cartilagem, em processos descritos seguidamente:

Estudos afirmam que os osteoclastos são o principal tipo de células responsáveis pela perda de osso nas artrites inflamatórias, como é o caso da AR (Goldring, 2003), tendo estas células também um importante papel na remodelação óssea (um dos processos metabólicos principais necessários à manutenção da estrutura e função normal dos ossos) (Liu, Xu, Li, Zhang & Han, 2015)

As alterações erosivas associadas à inflamação da sinovial na AR indicam um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea (Goldring, 2003): o osso é um tecido dinâmico, cujo equilíbrio envolve os mecanismos de aposição e reabsorção (Kaur, White, & Bartold, 2012); resumidamente, em condições fisiológicas, os osteoclastos são ativados (através de citocinas ou hormonas), para iniciar o ciclo de remodelação óssea; após a fase de reabsorção estar completa, a superfície óssea é novamente povoada por osteoblastos ou pré osteoblastos, que se irão transformar em osteoblastos maduros; estas células, ao depositarem matriz orgânica que será entretanto mineralizada, formam uma nova superfície óssea. Terminado este processo, a quantidade de osso reabsorvido é igual à quantidade de novo osso formado e os referidos osteoblastos e osteoclastos entram em apoptose (Goldring, 2003).

A homeostasia óssea compreende a dissolução do osso existente, reabsorção da matriz extracelular e formação de uma nova, levando à manutenção da integridade óssea (Kaur et al., 2012).

Na AR, a área sinovial é regulada por diversos componentes, nomeadamente o Fator de Necrose Tumoral (TNF), a Interleucina 6 (IL-6), o Fator Estimulante dos Monócitos e ainda a Interleucina 1 (IL-1) (Smolen et al., 2016); a IL-1 e o TNF- α atuam diretamente nos osteoclastos, realçando o seu poder de reabsorção (Goldring, 2003).

As citocinas, ativando as células endoteliais e atraindo células imunitárias para o interior do compartimento articular, induzem ou exacerbam o processo inflamatório (Smolen et al., 2016).

Mais ainda, a Osteoprotegrina (OPG), o Recetor Ativador do Fator Nuclear κ B (RANK) e o seu ligando (RANKL) regulam a função dos osteoclastos; o RANKL induz a destruição óssea osteoclástica, enquanto que a OPG atua como um recetor e impede a ligação do RANKL ao RANK, limitando a perda de osso (Liu et al., 2015).

O RANKL expressa-se nas células B, T e Fibroblastos e estes, juntamente com os macrófagos e monócitos têm a capacidade de desencadear a formação de osteoclastos via RANKL; por outro lado, o RANK pode ser encontrado nas células dendríticas, nos macrófagos e em pré-osteoclastos (Smolen et al., 2016).

A OPG é um inibidor natural do RANKL e, ao ligar-se ao RANKL impede a ligação deste ao RANK (Bartold et al., 2005); o RANKL é fornecido normalmente pelas células *osteoblast-like* no osso e também pelos linfócitos presentes nos tecidos reumatoides, constituindo a principal fonte de RANKL nas artrites inflamatórias (Bartold et al., 2005): O RANKL e a OPG são reguladores parácrinos de reabsorção óssea, que permitem e inibem a atividade osteoclástica, respetivamente (Geusens et al., 2006)

Deste modo, a atividade osteoclástica está dependente do equilíbrio entre a expressão do RANKL e da OPG e, um aumento da expressão do rácio RANKL:OPG na esfera de uma articulação com AR, sugere um papel destes dois componentes na patogénese da Artrite Reumatoide, como um caminho capaz de induzir a osteoclastogénese (Liu et al., 2015)

Um estudo realizado por Liu et al (2015) num grupo de 48 ratos obteve como resultado um rácio RANKL:OPG de 9:1 às 4 semanas de estudo, comparando com o rácio 1:2 no grupo de controlo, sugerindo uma conexão entre o rácio RANKL:OPG com a severidade da AR na ATM; verificou-se um desequilíbrio que favoreceu o RANKL e, assim sendo, a reabsorção óssea (Liu et al., 2015).

A expressão do mRNA da OPG e do RANKL na sinovial inflamada permite perceber o mecanismo inerente à diferenciação e papel dos osteoclastos nos locais artríticos onde ocorre erosão óssea; deste modo, é de considerar a OPG ou outros alvos ao RANKL como terapêutica para atenuar a perda óssea e a perturbação da ATM num paciente com AR (Liu et al., 2015).

Existe ainda outro mecanismo de **ativação osteoclástica**, envolvendo a libertação de fatores de crescimento por células *osteoblast-like* ou **células imunitárias** (Liu et al., 2015):

Nesta situação, citocinas como o TNF- α e a IL-1 β terão uma ação nas células ósseas independente do RANKL, resultando uma modulação independente do RANK e da OPG na atividade osteoclástica (Liu et al., 2015).

Na Artrite Reumatoide ocorre também perda de cartilagem: os condrócitos são células capazes de sintetizar a matriz extracelular da cartilagem articular e também têm a função de produzir proteinases e outros mediadores que degradam a matriz que sofreu dano; no entanto, a capacidade de remodelação deste tecido é restrita, ao contrário do processo de remodelação de osso (Goldring, 2003).

Neste processo, a matriz de cartilagem é deteriorada por Metaloproteinases da Matriz (MMP) e outras enzimas (Smolen et al., 2016).

Os condrócitos, posteriormente a serem estimulados pelas citocinas, sofrem efeitos de catabolismo resultando, deste modo, no dano da cartilagem (Smolen et al., 2016).

De forma sucinta, no desenvolvimento primário do processo artrítico, é ativada a resposta imunitária inata com um influxo de células leucocitárias no compartimento sinovial; de seguida, o sistema imunitário adaptativo é estimulado a agir, invocando o papel das células dendríticas (Derksen et al., 2017).

Desta forma, as células T helper 1 (Th1) e, mais recentemente, as T helper 17 (Th17) são essenciais para o processo de sinovite através da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-17A e IL-21): os complexos imunitários formados, as células T inflamatórias e as citocinas vão estimular a produção pelos macrófagos e fibroblastos de outras citocinas, nomeadamente a IL-1, a IL-6, a IL-15 e a IL-23 (Derksen et al., 2017).

Na articulação afetada pela AR, a expressão de quimiocinas e MMPs está aumentada: como mencionado anteriormente, as MMPs têm a capacidade de destruir a cartilagem articular e originar inflamação crónica da sinovial. Nesta articulação, também o osso é degradado pelo processo de osteoclastogénese através da expressão do RANKL pelos fibroblastos, células T, células B e macrófagos ativados (Derksen et al., 2017) (Figura 3).

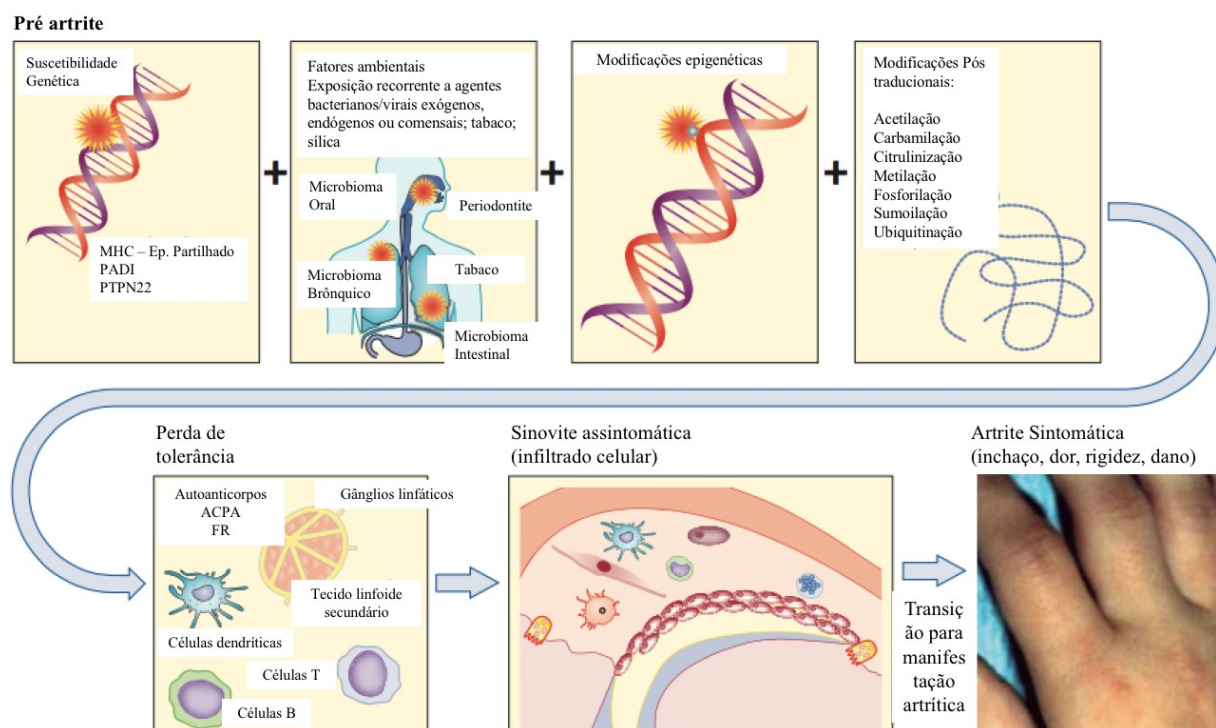


Figura 3: Vias de desenvolvimento da Artrite Reumatoide [Adaptado de (Smolen et al., 2016)].

2.2.) Manifestações Oraís da Artrite Reumatoide

Dentro das manifestações orais, o envolvimento da Articulação Temporomandibular (ATM) é a manifestação mais comum observada em doentes com AR, devido à inflamação sinovial e degeneração do tecido conjuntivo (Klasser et al., 2007).

Pode ocorrer uma maior destruição dos côndilos à medida que a doença avança, levando ao desenvolvimento de uma maloclusão Classe II, com contactos oclusais posteriores intensos e mordida aberta anterior (Klasser et al., 2007) (Figura 4).



Figura 4: Colapso da ATM originando mordida aberta anterior (Sidebottom & Salha, 2012).

Outra manifestação oral da AR em fase ativa é a Doença Periodontal (DP), incluindo envolvimento de furcas, aumento da profundidade das bolsas, perda de osso alveolar e perda dentária (Klasser et al., 2007).

Em doentes com AR, o contributo para a incidência de DP relaciona-se com o envolvimento artrítico das mãos e hipossalivação (Klasser et al., 2007), fatores que limitam uma boa higiene oral (Monsarrat et al., 2014); no entanto, não é expectável que um controlo de higiene inadequado devido ao enfraquecimento funcional seja um fator primário para o aparecimento da DP (Käßer et al., 1997).

Outra patologia associada à AR é a Síndrome de Sjögren Secundária (SSS), onde os pacientes podem apresentar sensação de boca seca, uma diminuição do fluxo salivar e sialadenite focal; pode originar-se com isto disfagia e dificuldade na fala,

aumento de lesões de cárie, dificuldade em usar próteses dentárias e ainda dor e sensação de queimadura (Klasser et al., 2007).

As lesões de cárie nos pacientes com SSS podem progredir mesmo quando existe uma boa higiene oral, privação de alimentos cariogênicos e utilização de fluoretos. (Treister & Glick, 1999).

Outra manifestação oral em pacientes com Artrite Reumatoide é a Neuropatia Isolada do Trígêmio, no entanto é rara (Klasser et al, 2007).

2.2.1) Manifestações Oraís da Artrite Reumatoide – Na Articulação Temporomandibular

A Artrite Reumatoide, por ser uma doença autoimune progressiva, origina alterações articulares irreversíveis, observadas na ATM de 2 a 88% dos pacientes. (Witulski, Vogl, Rehart, & Ottl, 2014) ou de 5 a 86% dependendo da população estudada, meios de análise ou critérios de estudo (Sidebottom & Salha, 2012).

Contudo, a maioria dos estudos refere que cerca de 50% dos pacientes com AR tem envolvimento da ATM (Witulski et al., 2014); porém, e apesar de ser uma articulação passível de sofrer alterações em pacientes com AR como mencionado, raramente é a primeira articulação do corpo a ser afetada pela doença (Cordeiro et al, 2016).

A Articulação Temporomandibular é formada pelo côndilo mandibular integrado na fossa mandibular do osso temporal, cujo movimento é da responsabilidade dos músculos da mastigação (Figura 5-2) (Gauer & Semidey, 2015); esta articulação permite o movimento da mandíbula em relação à maxila (Young, 2015) (Figura 5).

Na ATM, tanto o côndilo mandibular como a fossa estão revestidos por tecido conjuntivo fibroso (apresenta melhores propriedades de reparação e sofre menos danos com o passar do tempo), diferenciando-se das outras articulações do corpo que apresentam geralmente cartilagem hialina; é uma articulação estruturalmente diferente das outras, dado que apresenta tecidos retrodiscais ricos em vascularização (Young, 2015).

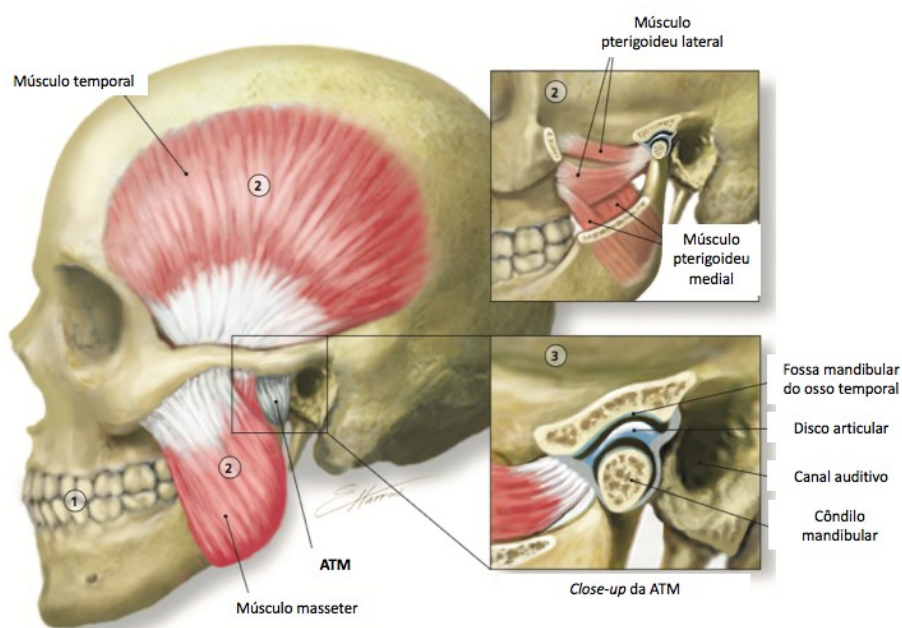


Figura 5: Articulação Temporomandibular e estruturas que permitem o seu movimento – (1): dentição; (2): músculos da mastigação; (3): ATM. [Adaptado de (Gauer & Semidey, 2015)]

Entre o côndilo e a fossa localiza-se o disco articular de forma bicôncava (Figura 5-3), cujas porções posterior e medial são mais espessas que a anterior e a lateral, respetivamente; a manutenção do disco em posição deve-se a estas porções mais espessas e também a tecidos adicionais: tecido retrodiscal na posição posterior, fibras colagénias na porção anterior e os ligamentos colaterais ou discais nas porções medial e lateral (Young, 2015).

As perturbações da ATM são caracterizadas por dor que atinge a articulação, os músculos mastigatórios e os músculos da cabeça e pescoço, com maior incidência nas mulheres do que nos homens (2:1) e entre os 20 e os 40 anos (Gauer & Semidey, 2015).

Como perturbações da ATM podem estar incluídos a dor miofacial, as alterações do disco, a osteoartrite e as patologias autoimunes; assim sendo, os clínicos devem estar vigilantes no diagnóstico de Desordem Temporomandibular (DTM) quando os pacientes apresentam dor na zona da ATM, dado que existem certas situações que mimetizam uma patologia temporomandibular, nomeadamente: cáries dentárias; lesões orais como Herpes Simplex, ulcerações, Líquen Plano; Bruxismo; Desordens das glândulas salivares; Nevralgia do Trigémio; Nevralgia Pós-Herpética; Nevralgia do Glossofaringeo e Doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Sjögren e a **Artrite Reumatoide** (Gauer & Semidey, 2015).

Na AR, quando há implicação da Articulação Temporomandibular, os pacientes podem referir dor aquando do movimento mandibular, sons articulares, movimentos mandibulares restritos, dor de cabeça e dor facial irradiadas (Witulski et al., 2014).

Quando a doença afeta crianças, o comprometimento da ATM pode ocasionar restrição no crescimento da mandíbula, anquilose e micrognatia (Mays et al., 2012).

A diminuição da abertura da boca é comum na AR, mas não é específica desta doença, uma vez que esta medida pode não ser diferente da abertura de boca da população em geral; como referido acima, este facto pode dever-se à resistente fibrocartilagem presente na ATM, comparando com a cartilagem hialina presente nas outras articulações (Sidebottom & Salha, 2012).

Pode ser referido também inchaço, crepitação, rigidez na abertura e limitação do movimento (Liu et al., 2015) e ainda, enfraquecimento dos músculos mastigatórios com diminuição da força de mordida (Cordeiro et al., 2016); a crepitação é um sinal importante de destruição articular e pode persistir mesmo quando outros sinais e sintomas já não estão presentes (Sidebottom & Salha, 2012).

O **diagnóstico** é sustentado pela sintomatologia referida, nomeadamente a presença de dor, dificuldade na abertura e bloqueio e também dos sinais clínicos observados (inchaço, desvio para o lado afetado e amplitude de movimento limitada); é também apoiado pelo exame radiográfico, cuja imagem está dependente da fase da doença (Mays et al., 2012).

Deste modo, o estudo radiográfico é importante na avaliação de lesões crónicas em doenças artríticas como é o caso da Artrite Reumatoide (Helenius et al., 2006): para análise da ATM, diferentes técnicas de imagem podem ser utilizadas: técnicas radiográficas convencionais (Figura 6) e tomografias computadorizadas (Figura 7) permitem avaliar os componentes ósseos, não sendo úteis no exame do disco articular e tecidos moles (Melchiorre et al., 2003).

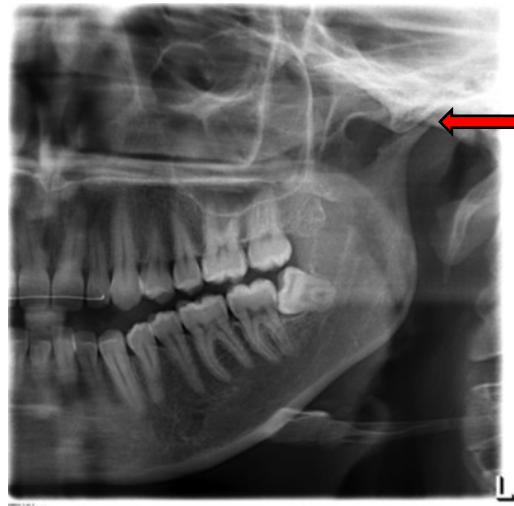


Figura 6: Ortopantomografia de indivíduo com AR – achatamento do côndilo mandibular esquerdo (seta)
[Adaptado de (Hamburger, 2016)].

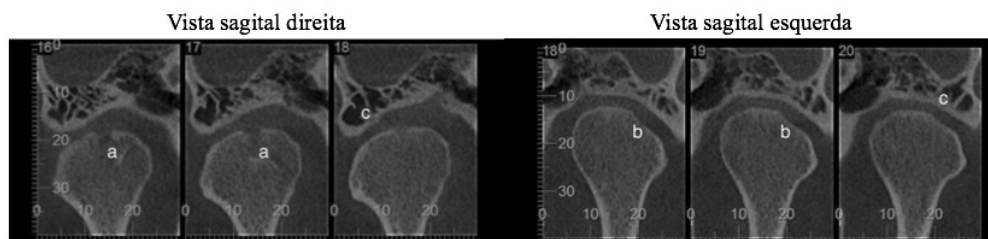


Figura 7: imagem de tomografia computadorizada da ATM de um paciente com Artrite Reumatoide (Plano sagital direito e esquerdo) - (a): quisto subcondral na porção superior da cabeça do côndilo direito; (b): erosão da porção lateral da cabeça condilar mandibular; (c): eminência articular achatada. [Adaptado de (Abrão et al., 2016)].

A Ressonância Magnética (RM) permite visualizar melhor todos os componentes articulares bem como a Ecografia; esta última permite avaliar a cabeça do côndilo, o disco, a fossa glenoide do osso temporal, a cápsula articular, os ligamentos da articulação e ainda a inserção dos tendões (Melchiorre et al., 2003).

A RM possibilita a visualização de deformidades da cavidade glenoide, do disco, da cartilagem articular, a forma do côndilo e formação de osteófitos (Helenius et al., 2006).

A Ressonância Magnética é considerada o exame de referência (Melchiorre et al., 2003) na avaliação da atividade inflamatória e anomalias dos tecidos moles em pacientes com distúrbio temporomandibular (Larheim, Abrahamsson, Kristensen, &

Arvidsson, 2014), sendo um método frutuoso na detecção precoce de lesões tanto destrutivas como inflamatórias (Helenius et al., 2006).

No entanto, vários estudos recentemente realizados consideram o CBCT (Tomografia Computorizada Cone Beam) como o exame *gold standard* na avaliação de alterações degenerativas da ATM (Cordeiro et al., 2016).

Com o CBCT aplicado na ATM de pacientes com Artrite Reumatoide, foi possível descobrir vários casos de espaço articular reduzido, erosão do osso cortical e subcortical, que poderá ocasionar destruição do côndilo mandibular (Cordeiro et al., 2016).

Contudo, na ATM não é possível diferenciar a partir de exames de imagem as diferentes doenças reumáticas, por exemplo distinguir a Artrite Reumatoide e a Espondilite Anquilosante (Larheim et al., 2014).

Como alterações radiográficas, o paciente com AR apresenta frequentemente limitação do espaço articular e erosões marginais e, em casos de doença avançada, pode observar-se osteólise extensa e completa destruição do côndilo mandibular; a situação de anquilose é rara (Melchiorre et al., 2003); caso a situação rara de anquilose ocorra, esta constitui a etapa final que uma ATM atingida pela Artrite Reumatoide pode alcançar (Cordeiro et al., 2016).

De acordo com o estudo realizado por Melchiorre et al (2003), outras alterações foram detetadas em pacientes com AR: na RM, 54,5% dos pacientes estudados apresentavam aumento do líquido intra-articular enquanto que na Ecografia a percentagem diminui para 48,4%; alterações no disco foram observadas em 54,5% dos pacientes por RM e em 42,4% dos pacientes por Ecografia. As alterações condilares correspondiam a 54% na RM e a 70% quando realizada a Ecografia (Melchiorre et al., 2003).

Comparando com a Espondilite Anquilosante e a Artrite Psoriática, as alterações radiográficas são encontradas mais habitualmente na Artrite Reumatoide, observando-se tipicamente erosões corticais, achatamento da cabeça do côndilo e da eminência

articular, quistos subcorticais e diminuição do espaço articular; contudo, estas alterações não são patognomónicas da AR (Sidebottom & Salha, 2012).

A fase inicial de degeneração da Articulação Temporomandibular corresponde à degradação de proteoglicanos e amolecimento da fibrocartilagem da eminência articular e do côndilo (Liu et al., 2015); verifica-se também na fase inicial a infiltração de linfócitos, degeneração fibrinoide, hiperémia e formação de tecido de granulação (Cordeiro et al., 2016); seguem-se a estas alterações a exposição do osso subcondral e reabsorção óssea pelos osteoclastos (Liu et al., 2015).

Com a destruição da cartilagem, pode ser observada na cavidade articular a presença de tecido de granulação (Cordeiro et al., 2016).

Um fator agravante para o envolvimento da ATM na AR relaciona-se com a duração da mesma, principalmente quando esta está presente há mais de 5 anos: a presença de erosões e achatamento do côndilo da mandíbula, são observados em Tomografias Computorizadas de 5 a 10 anos após aparecimento de sintomatologia (Cordeiro et al., 2016).

2.2.2) Manifestações Orais da Artrite Reumatoide – Doença Periodontal

Os pacientes com AR têm uma elevada prevalência e um risco aumentado de Doença Periodontal, patologia que se desenvolve mais cedo e com mais severidade nestes doentes do que na população em geral (Berthelot & Le Goff, 2010): ou seja, comparando com indivíduos controlo, a Doença Periodontal é mais frequente nos pacientes com AR (Arvikar et al., 2013).

A Doença Periodontal é uma doença complexa onde ocorre inflamação e destruição das estruturas que suportam os dentes (Ari, Cherukuri & Namasivayam, 2016; Cortés-Vieyra, Rosales, & Uribe-Querol, 2015), onde se incluem as gengivas, o ligamento, o osso alveolar (onde o dente é ancorado) (Bingham & Moni, 2013; Cortés-Vieyra et al., 2015) e o cimento radicular, no qual o ligamento se insere (Berthelot & Le Goff, 2010).

A Periodontite pode ser responsável por alguns efeitos sistêmicos, nomeadamente doenças cardíacas, pulmonares, diabetes (Vergnes et al., 2012), parto pré-termo e aterosclerose (Martinez-Martinez et al., 2009).

As doenças periodontais podem ser divididas em gengivite e periodontite: a **gengivite** é uma condição reversível caracterizada por uma resposta inflamatória à colonização do dente por bactérias, limitada ao periodonto superficial, ou seja, à gengiva livre e à gengiva aderida (Monsarrat et al., 2014).

A **periodontite** pode surgir em casos de gengivite não tratada (Monsarrat et al., 2014) e, nesta fase, a remoção dos agentes irritantes já não é suficiente para reparar o dano causado nos tecidos (Mercado, Marshall, Klestov, & Bartold, 2000); é uma doença infecciosa multifatorial e que afeta o compartimento inferior do periodonto, ou seja, o ligamento periodontal, o osso alveolar e o cimento radicular (Monsarrat et al., 2014) (Figura 8)

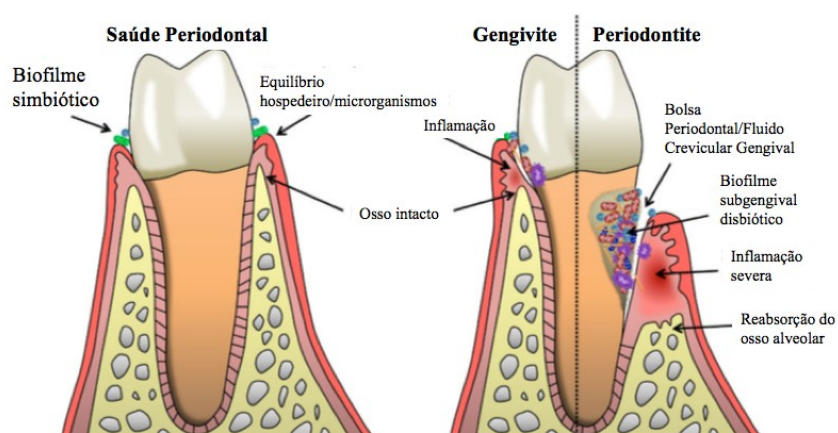


Figura 8: ilustração esquemática das principais diferenças entre saúde periodontal, gengivite e periodontite [Adaptado de (Hajishengallis, 2015)]

Deste modo, com a gengivite como fase inicial, a periodontite caracteriza-se por progredir até um processo crónico inflamatório que começa por atingir o tecido conjuntivo que envolve o dente e acaba na perda de inserção (Bingham & Moni, 2013).

Pode ser dividida em **periodontite agressiva** e **periodontite crónica**: a forma agressiva observa-se em indivíduos jovens, tem tendência familiar e origina uma rápida

perda dentária; a crónica é a forma mais comum da doença, com progressão mais lenta e afeta indivíduos mais velhos (Fuggle et al., 2016), geralmente a partir dos 35 anos (Farquharson, Butcher, & Culshaw, 2012).

Na ausência de tratamento, a doença periodontal progride até à destruição óssea e perda dentária (Bingham & Moni, 2013); a reabsorção óssea resulta de alterações inflamatórias no processo de remodelação ósseo equilibrado (Kaur et al., 2012).

Uma profundidade de sondagem igual ou superior a 5mm representa a separação da gengiva em relação ao dente, situação que consente o acesso ao interior da bolsa de placa bacteriana, tártaro dentário, alimentos e bactérias orais que exacerbam o processo inflamatório (Berthelot & Le Goff, 2010).

Com o início da reabsorção do osso alveolar e com o aumento da profundidade da bolsa (maior que 6mm), a reabsorção óssea conduz à desinserção do Ligamento Periodontal, mobilidade dentária e perda do dente (Berthelot & Le Goff, 2010).

As **bactérias anaeróbias gram-negativas** representam causa parcial da Periodontite (Demmer et al., 2011) e são o tipo de bactérias predominantes presentes no biofilme, localizado na superfície dentária a um nível subgengival (Leech & Bartold, 2015).

As principais bactérias patogénicas são a *Porphyromonas gingivalis*, a *Tannerella forsythia*, a *Treponema denticola* (Vergnes et al., 2012) (consideradas como as bactérias do complexo vermelho) (Martinez-Martinez et al., 2009) e a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Fuggle et al., 2016), sendo específicas para a periodontite ativa (Martinez-Martinez et al., 2009); são agentes que motivam o desenvolvimento da periodontite, através dos seus fatores de virulência e associação com os locais de instalação da mesma (Hajishengallis, 2015).

Estes agentes patogénicos chave conseguem desencadear, juntamente com os defeitos na resposta inflamatória e imunitária do hospedeiro, uma alteração no ambiente periodontal simbiótico transformando-o em ambiente disbiótico. Este ambiente inflamatório formado depende da ativação de algumas vias de inflamação (por exemplo o sistema do complemento) e, seguidamente, irá ocorrer a destruição dos tecidos periodontais (Hajishengallis, 2014) (Figura 9).

A *Porphyromonas gingivalis* é uma das bactérias capazes de formar um ambiente de disbiose (Hajishengallis, 2014) e tem sido pouco observada em indivíduos saudáveis, sendo muito frequente nas formas destrutivas da Periodontite (Farquharson et al., 2012) e, desta forma, é considerada um agente etiológico importante no desenvolvimento da doença periodontal crônica (Laugisch et al., 2016).

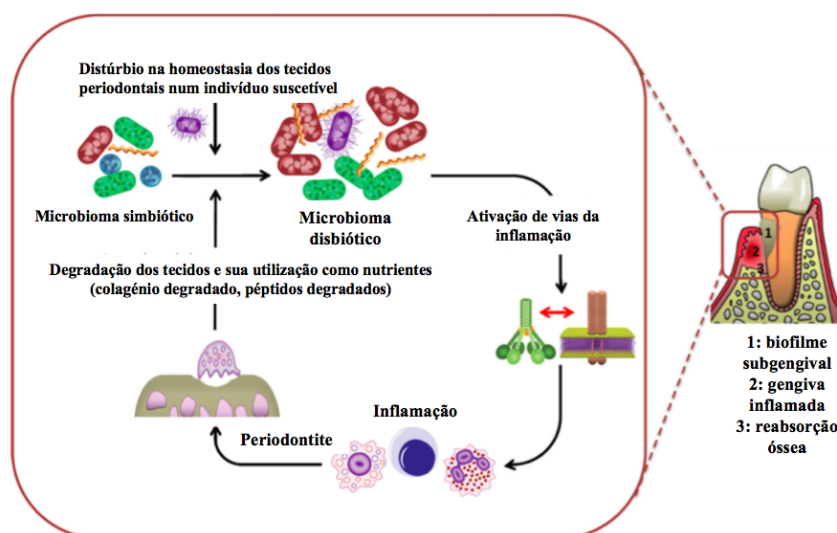


Figura 9: Disbiose e inflamação na Doença Periodontal [Adaptado de (Hajishengallis, 2014)].

É uma bactéria anaeróbia gram-negativa (Laugisch et al., 2016) e detém vários fatores de virulência, capazes de ajudar a colonizar e a invadir o periodonto perturbando o sistema imunitário (Kharlamova et al., 2016), onde se incluem os lipopolissacáridos (LPS), as fimbrias e as proteases (de lisina ou arginina); estas últimas, levam à clivagem das proteínas do hospedeiro nos resíduos de lisina e arginina e são críticas no papel patogénico mediado pela *P. gingivalis* (Farquharson et al., 2012) sendo designadas como o fator de virulência mais potente expresso pela referida bactéria (Kharlamova et al., 2016; Laugisch et al., 2016).

As mencionadas proteases da *P.gingivalis* têm a capacidade de interromper a cascata de coagulação, degradam o colagénio e alteram imunoglobulinas, citocinas e a via do complemento (Kharlamova et al., 2016) e, desta forma, permitem que esta bactéria use o sistema imunitário inato do hospedeiro onde se encontra para seu próprio benefício (Koziel et al., 2014).

Até aos dias de hoje, sabe-se que a *P. gingivalis* é o único organismo procariota a expressar a enzima PAD, conferindo-lhe a designação *P.gingivalis* peptidil arginina deiminase (**PPAD**), responsável pela citrulinização proteica (Farquharson et al., 2012), matéria que será abordada no tema 2.3.

No entanto, aquando o desenvolvimento da Doença Periodontal, não é obrigatória a presença de *P. gingivalis* e, por outro lado, alguns indivíduos carregam a referida bactéria sem apresentarem sinais característicos da doença (Kharlamova et al., 2016).

Não está definido até agora se os dois tipos de periodontite apresentam alterações entre eles quanto aos componentes microbiológicos referidos acima (Fuggle et al., 2016).

Como **fatores de risco**, associa-se à Periodontite uma higiene oral insuficiente, o tabaco, os polimorfismos genéticos, o stress (Vergnes et al., 2012) e doenças sistémicas tendo como exemplos a Diabetes mellitus e a infeção pelo HIV (Fuggle et al., 2016); também a idade e a condição socioeconómica estão incluídas nos fatores de risco desta doença (Bingham & Moni, 2013).

Deste modo, a forma como os indivíduos são afetados pela doença pode variar tendo em conta a sua natureza multifatorial referida acima, no entanto, a presença de placa bacteriana é universal (Bartold et al., 2005).

Clinicamente, a DP caracteriza-se pela presença de gengivas friáveis e hemorrágicas, bolsas profundas, recessão gengival (Bingham & Moni, 2013), perda de osso alveolar e, em casos avançados, mobilidade e perda dentária (Monsarrat et al., 2014).

Na patogénese da Doença Periodontal intervêm citocinas, prostaglandinas (nomeadamente a PGE2), óxido nítrico, MMPs, entre outros; a indução do processo osteoclástico através da expressão do RANKL é levada a cabo pelo aumento de TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-17 e IL-11; estes também contribuem para a diminuição da produção da OPG nos osteoblastos e células do estroma (Araújo, Melo & Lima, 2015).

A Periodontite severa afeta 5 a 15% da população adulta (Kaur et al., 2012) sendo que 75% da população é afetada por qualquer grau de Doença Periodontal (Berthelot & Le Goff, 2010).

Deste modo, é considerada uma doença **comum**, porém e apesar disso, está estabelecida uma incidência aumentada de DP em indivíduos com AR ativa e instalada há vários anos comparando com indivíduos controlo (Leech & Bartold, 2015), relação esta que não pode ser apenas atribuída à higiene oral ineficaz nos pacientes com AR. (Farquharson et al., 2012). Correspondentemente, em pacientes com Periodontite, a prevalência de AR também está aumentada (Leech & Bartold, 2015).

A DP e a AR são duas doenças crónicas e inflamatórias e partilham idênticas particularidades clínicas e patogénicas: ambas apresentam um desequilíbrio entre citocinas anti e pró-inflamatórias, que se julga ser o autor responsável pelo dano dos tecidos (Kaur et al., 2012).

Como referido, uma das patologias crónicas com risco aumentado de doença periodontal é a Artrite Reumatoide, dado que ambas demonstram padrões idênticos a nível da destruição de tecidos moles e duros, embora tenham diferentes etiologias (Mercado et al., 2000); ambas conduzem os indivíduos afetados para uma morbilidade considerável, onde a Artrite Reumatoide conduz à perda de função articular e mobilidade e a Doença Periodontal direciona para a perda dentária e diminuição da função mastigatória (Payne et al., 2015).

Deste modo, ocorre em ambas as doenças a destruição excessiva de tecidos ricos em colagénio: na AR, são afetados o osso, a cartilagem e outros tecidos periarticulares e na DP são alterados a gengiva, o osso alveolar e o ligamento periodontal (Payne et al., 2015).

As bactérias periodontais têm capacidade de formular uma resposta imunitária mediada por linfócitos B, linfócitos T, monócitos e neutrófilos, o que implica a libertação de citocinas, prostaglandinas e proteinases, estimulando a atividade dos osteoclastos e consequente reabsorção óssea, processo similar ao que ocorre na AR (Martinez-Martinez et al., 2009).

A inflamação local deve-se aos fatores do hospedeiro e bacterianos, originando a destruição de tecidos; o processo de reabsorção óssea na Doença Periodontal pela ativação osteoclástica pode ser comparado à ativação osteoclástica mediada por citocinas presente na AR (Leech & Bartold, 2015).

Mais ainda, outros fatores patológicos são partilhados pelas duas doenças, incluindo a libertação de mediadores comuns, como a IL-1 e a PGE2, a presença de fase ativa e silenciosa, e ainda a presença de collagenase, uma MMP cuja função é degradar o colagénio e que está presente no líquido sinovial e na circulação de pacientes com AR e também no tecido gengival e no fluido crevicular gengival de pacientes com DP (Fuggle et al., 2016), este último obtido do sulco gengival, ou seja, do espaço entre o dente e a mucosa gengival (Konig et al., 2016).

Outros fatores patogénicos são partilhados pelas duas doenças, nomeadamente o aumento da formação de novos vasos sanguíneos (angiogénese) e a libertação de citocinas pelos macrófagos (Berthelot & Le Goff, 2010).

Estudos realizados ao fluido crevicular de pacientes saudáveis e de indivíduos com DP crónica foi observado, nos casos de Doença Periodontal, um aumento do RANK, sendo considerado um agente específico desta doença, dado que não está presente em pacientes saudáveis ou com Gengivite (Berthelot & Le Goff, 2010); os níveis de RANKL encontravam-se também elevados no tecido gengival (Berthelot & Le Goff, 2010).

A severidade da Doença Periodontal está fortemente associada ao rácio RANKL:OPG (Berthelot & Le Goff, 2010).

Por outro lado, um número elevado de IgG contra a *P.gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythia* foi também registado em pacientes com AR (Kaur et al., 2012).

Ao longo dos anos, vários estudos têm sido realizados para analisar a relação entre a Artrite Reumatoide e a Doença Periodontal:

O estudo OSARA (*Oral Status and Rheumatoid Arthritis*), tendo como objetivo

avaliar a condição periodontal e protética de doentes com AR, identificou que 96% dos pacientes com AR apresentavam periodontite moderada a severa (Monsarrat et al., 2014).

Um estudo realizado por Mercado, Marshall, Klestov & Bartold (2001), mostrou que os pacientes com AR têm maior perda de dentes e têm mais tendência a desenvolver as formas moderada e severa de Periodontite comparativamente a indivíduos controlo (sem AR).

Na meta-análise desenvolvida por Fuggle et al (2016), foi demonstrado um risco significativo de periodontite em pacientes com AR, comparativamente ao controlo saudável e também um risco aumentado de hemorragia à sondagem nos indivíduos com AR. Foi ainda observado, em concordância com o estudo realizado por Mercado et al (2001), que os indivíduos com AR apresentavam uma maior perda dentária comparativamente ao grupo controlo (Fuggle et al., 2016).

Outros estudos afirmaram que existe uma maior suscetibilidade nos doentes com AR quanto ao desenvolvimento de periodontite, na medida em que foram observados piores parâmetros periodontais, mais precisamente, na inserção clínica, profundidade de sondagem, reabsorção óssea, hemorragia à sondagem e índice de placa (Araújo et al., 2015).

Diversos estudos também atentaram na importância do tratamento periodontal, nomeadamente do alisamento radicular para controlo da infeção, em relação à sua interferência na severidade da AR e nos parâmetros clínicos da DP: ou seja, revelou-se uma diminuição do foco bacteriano oral e consequente diminuição da atividade inflamatória; com isto registaram-se números diminuídos de DAS28 (*disease activity score in 28 joints*) e diminuídos números séricos de TNF- α , IL-1 β , Proteína C Reativa e taxa de sedimentação eritrocitária (Araújo et al., 2015).

Para além disso, observa-se que nos pacientes com AR, a doença periodontal é mais severa e independente da etnia, género, idade ou hábitos tabágicos (Kozziel et al., 2014).

2.2.3) Manifestações Oraís da Artrite Reumatoide – Outras manifestações

As doenças autoimunes, incluindo a Artrite Reumatoide, apresentam uma alta frequência de comprometimento da mucosa oral (Bingham & Moni, 2013).

A **Síndrome de Sjögren Secundária** é comum nos pacientes com AR, com prevalência de 3 a 30% (Bingham & Moni, 2013), sendo normalmente incluída como uma manifestação extra-articular da AR (Antero, Parra, Miyazaki, Gehlen, & Skare, 2011).

A Síndrome de Sjögren (SS) é, à semelhança da Artrite Reumatoide, uma doença autoimune crónica inflamatória (Antero et al., 2011), caracterizada pela inflamação das glândulas exócrinas, nomeadamente as glândulas salivares e lacrimais, conduzindo à sua hipofunção (Minozzi, Galli, Gallottini, Minozzi, & Unfer, 2009).

Com maior prevalência nas mulheres (com um rácio F:M de 9:1), tem uma prevalência na sociedade de 0,4 a 4,8% e tende a aparecer em idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos (Minozzi et al., 2009).

A SS pode ser dividida em primária/idiopática ou secundária, referindo-se esta última à associação desta patologia com outra patologia autoimune, nomeadamente com a AR (Antero et al., 2011). Ambas são influenciadas por fatores genéticos, sendo estes diferentes na SS primária e SS secundária, embora sejam necessários mais estudos neste âmbito (He et al., 2013).

Sugere-se que as características serológicas, clínicas e demográficas sejam diferentes nos pacientes AR/SSS, bem como as suas complicações e envolvimento sistémico (He et al., 2013).

Tanto na SS idiopática como na secundária, ocorre a implicação funcional e anatómica das glândulas exócrinas através da destruição dos seus ácinos, traduzindo-se no clássico “síndrome *sicca*”, ou seja, o desenvolvimento de Xeroftalmia e Xerostomia, sendo esta última a manifestação oral mais frequente desta síndrome (Minozzi et al., 2009).

Na presença de SSS, os pacientes com AR podem apresentar sensação de boca seca, uma diminuição do fluxo salivar e sialadenite focal; isto pode originar disfagia e dificuldade na fala, aumento de lesões de cárie, dificuldade em usar próteses dentárias e ainda dor e sensação de queimadura (Klasser et al., 2007). A mucosa oral tem uma aparência suave e brilhante, embora seca; o dorso da língua aparece atrófico, avermelhado e com diversas fissuras e ressaltos (Minozzi et al., 2009) (Figura 10)



Figura 10: Língua de paciente com Síndrome de Sjögren Secundário – aparência lobulada, fissurada e lisa (Hamburger, 2016)

A **Xerostomia**, condição clínica que provoca no paciente a sensação de boca seca, pode estar mais ou menos relacionada com a disfunção real das glândulas salivares; como referido acima, é a mais evidente manifestação oral do SS e associa-se à formação de lesões de cárie, doença periodontal, candidíase oral (nas formas de queilite angular, estomatite protética e candidíase pseudomembranosa), disfagia, disguesia, língua despapilada e sensação de queimadura (Minozzi et al., 2009) (Figura 11).



Figura 11: paciente com SSS e sensação de queimadura oral – (a): língua despapilada; (b): candidíase oral (Abrão et al., 2016).

Contudo, a relação entre as duas patologias apresenta resultados muito variados de estudo para estudo e é necessária mais pesquisa para comprovar a analogia entre a

AR e a SSS, dado que os estudos existentes apresentam resultados contraditórios (He et al., 2013):

O estudo realizado por Minozzi et al (2009), revelou que os sinais e sintomas de *sicca*, estariam claramente presentes em pacientes com AR, mas apenas 24% dos pacientes cumpriam todos os requisitos da SSS.

Outros autores defendem que o comprometimento ocular é mais comum do que a afetação oral nos pacientes com AR (Minozzi et al, 2009).

O estudo realizado por He et al (2013), revelou que apenas 14,5% dos 509 participantes da pesquisa com AR satisfaziam todos os requisitos de SS. No entanto, 136 indivíduos com AR apresentavam **xerostomia** na ausência da Síndrome de Sjögren (He et al., 2013).

O estudo realizado por Torres et al (2016), obteve como resultados uma frequência de hipossalivação maior nos pacientes com AR relativamente ao grupo controlo; também nos pacientes com AR foi observado frequente xerostomia (em 53,8% dos indivíduos), incluindo aqueles que não estavam sujeitos a medicação xerostomizante, como anti-hipertensores, beta bloqueantes, diuréticos e psicogénicos (Torres et al., 2016).

Por outro lado, também os fármacos utilizados no tratamento da AR, conhecidos como as drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DARMDs ou em inglês *DMARDs*) mais precisamente o metotrexato, podem conduzir à diminuição da resposta imunitária, promovendo alterações na cavidade oral, nomeadamente a incidência de candidíase oral, ulcerações orais, debilitada secreção salivar e periodontite (Araújo et al., 2015).

A estes fármacos podem ser associados os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ou os glucocorticoides; estes últimos, estão comprovados pela literatura serem responsáveis por maiores níveis de candidíase, aumento de profundidade de sondagem e perda de inserção periodontal contribuindo, desta forma, para uma pior condição periodontal nos pacientes com AR (Araújo et al., 2015).

2.3. Podem as doenças orais influenciar a etiopatogenia da Artrite Reumatoide?

Apesar de continuar a ser estudada atualmente, a ligação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatoide já intrigava investigadores no século XX, onde se pensava que as infeções apicais estariam na base etiológica da AR (Scher et al., 2014).

Há cerca de 10 anos, Rosenstein e Weissman apresentaram uma teoria mais complexa, introduzindo a resposta imunitária à *P. gingivalis* como estímulo de desenvolvimento da AR (Scher et al., 2014).

Pesquisas recentes suportam fortemente a noção de que a DP, doença inflamatória das estruturas de suporte dos dentes, pode ser um estímulo desencadeante da AR (Arvikar et al., 2013) e, assim sendo, pode iniciar e manter a inflamação e autoimunidade presentes na doença (Koziel et al., 2014) e que os pacientes submetidos a tratamento periodontal apresentam uma diminuição na atividade e severidade da Artrite Reumatoide (Kaur et al., 2012; Laugisch et al., 2016).

Pensa-se que exista uma associação **não causal** entre ambas as patologias, devido a alguns fatores ambientais e genéticos por elas partilhados (Koziel et al., 2014; Laugisch et al., 2016) nomeadamente o consumo de tabaco e o alelo HLA-DRB1 da classe II do MHC, respetivamente (Koziel et al., 2014).

Deste modo, existem muitas linhas de investigação que relacionam a *P. gingivalis*, a Periodontite, os ACPAs e a AR (Scher et al., 2014) (Figura 12) uma vez que os indivíduos com AR têm um risco aumentado de Periodontite e vice-versa (Koziel et al., 2014).

Discutida anteriormente, a formação de ACPAs pode resultar da citrulinização de proteínas do hospedeiro pela enzima peptidil arginina deiminase (PAD) (Scher et al., 2014), processo relevante na medida em que a única bactéria que carrega a referida enzima é a *Porphyromonas gingivalis* (Scher et al., 2014); assim sendo, a presença de títulos de ACPA nos pacientes com AR pode relacionar-se com a presença de DP (Koziel et al., 2014).

Mais ainda, a principal ligação entre a DP e a AR foi particularmente proposta devido à expressão da PPAD pela *P. gingivalis* (PAD bacteriana) (Laugisch et al.,

2016).

O processo desencadeia-se de forma a que a PAD derivada da *P. gingivalis* seja capaz de citrulinar proteínas (como a α -enolase) e estas, uma vez citrulinadas, conseguem desencadear uma artrite inflamatória em modelos animais (Scher et al., 2014).

Os estudos em animais suportam o papel dos agentes patogénicos periodontais (principalmente a *P. gingivalis*) no desenvolvimento da AR dado que a infeção pela referida bactéria consegue estimular uma artrite induzida por anticorpos anti colagénio e ainda, que a enolase da *P.gingivalis* também tem a capacidade de desenvolver o processo artrítico em ratos analisados (Arvikar et al., 2013).

Deste modo, tanto a AR como a DP utilizam mecanismos destrutivos idênticos, na medida em que as citocinas e células inflamatórias que provocam destruição gengival e reabsorção óssea são semelhantes (Koziel et al., 2014), incluindo o TNF- α , a PGE2, as MMPs e a IL-1 β (Wegner et al., 2010).

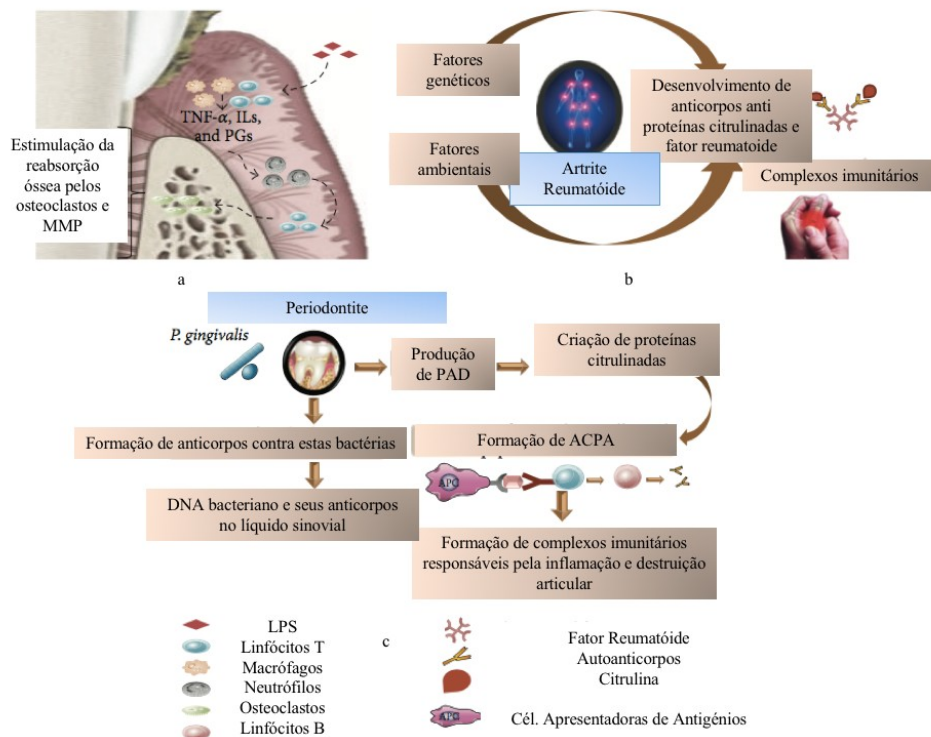


Figura 12: Relação entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatoide. (a): processo patogénico da Doença Periodontal; (b): A influência dos fatores ambientais e genéticos no desenvolvimento da AR; (c): Mecanismos que explicam a relação entre a Periodontite e a *P. gingivalis* com a Artrite Reumatoide.

[Adaptado de (Araújo et al., 2015)]

Tem sido proposta uma **relação bidirecional** entre a Artrite Reumatoide e a Periodontite, na medida em que indivíduos com AR têm uma maior tendência a desenvolver DP e, através de estudos realizados, a Periodontite poderá desempenhar um papel na manutenção ou no início do processo inflamatório sistêmico e resposta autoimune característico da AR (Vergnes et al., 2012)

Recentemente publicada, surgiu uma hipótese que permite estabelecer uma ligação entre a AR e a Periodontite, designada de modelo “*Two-hit*”; neste modelo, o primeiro *hit* relaciona-se com o biofilme subgengival periodontopatogénico e seus produtos microbianos; o segundo *hit* compreende uma patologia sistêmica (como é o caso da AR), onde se verifica um aumento de marcadores inflamatórios na circulação, como é o caso de citocinas, proteína C reativa (PCR), metaloproteinases da matriz (MMP) e prostanóides. Pensa-se que estes biomarcadores inflamatórios estimulem as células residentes no periodonto e na sinovial a produzir MMPs, com a destruição do conjuntivo; induzem, também, a atividade osteoclástica originando a destruição óssea (Kaur et al., 2012; Payne et al., 2015) (Figura 13)

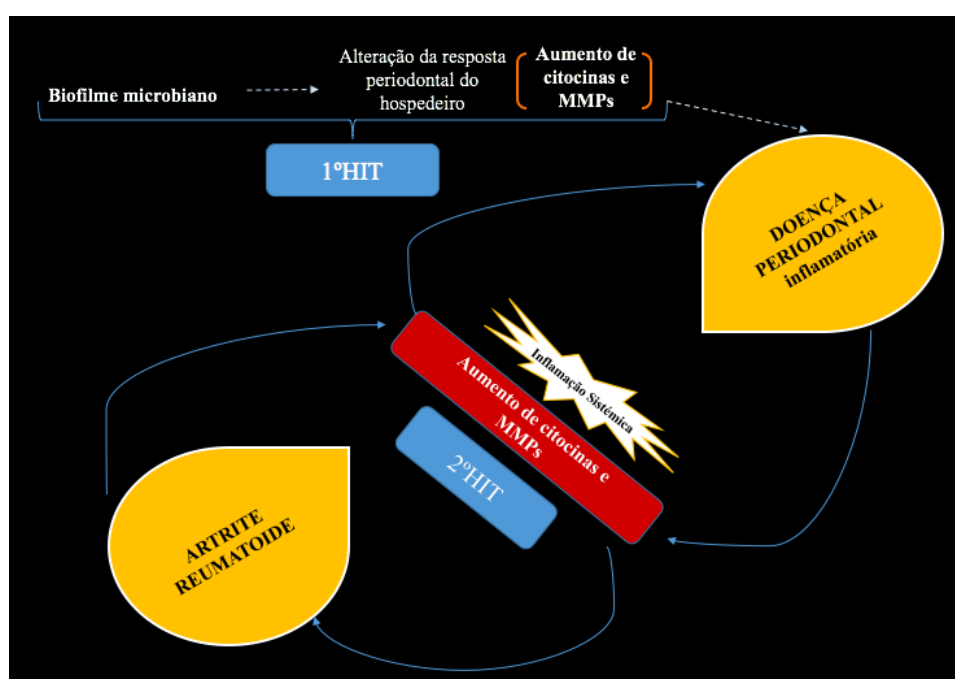


Figura 13: Modelo *Two-hit* explicativo da relação entre a Artrite Reumatoide e a Doença Periodontal [Adaptado de (Payne et al., 2014)]

Ainda sobre a relação bidirecional, a evidência demonstra que estas duas patologias têm influência uma na outra, cuja base da relação está provavelmente assente

no fenómeno de citrulinização proteica (Farquharson et al., 2012), dado que este processo pode ocorrer no interior das articulações e também noutros locais inflamados, nomeadamente no periodonto e nos pulmões (Arvikar et al., 2013).

Deste modo, sugere-se que as bactérias envolvidas na Doença Periodontal também o sejam na Artrite Reumatoide, sendo ativas na patogénese da doença (Martinez-Martinez et al., 2009), surgindo evidência de semelhanças entre as duas patologias, com destaque para a *P. gingivalis* que desempenha um papel nas duas condições (Berthelot et al., 2010) e que será mencionada com mais pormenor de seguida.

O papel da citrulinização proteica e da *P. gingivalis* no desenvolvimento da AR

Como abordado previamente, a citrulinização proteica pela enzima PAD ocorre tanto em condições fisiológicas como patológicas, num processo onde ocorre deiminização enzimática convertendo a arginina pela citrulina (Koziel et al., 2014).

Este processo conduz posteriormente a modificações na arquitetura tridimensional das proteínas modificadas, originando a formação de novos epítomos ou revelação dos que estariam ocultos em indivíduos suscetíveis, motivando a perda de tolerância imunológica às proteínas citrulinadas e induzindo, desta forma, o desenvolvimento de AR (Koziel et al., 2014).

5 formas de PAD são encontradas no ser humano, onde apenas 2 tipos (PAD2 e PAD4) estão associadas às proteínas citrulinadas na AR (Quirke et al., 2014) e, por isso importantes e presentes nas articulações destes indivíduos (Laugisch et al., 2016); e um tipo homólogo, a PPAD (PAD bacteriana), é manifestada pela *P. gingivalis*, único microrganismo conhecido capaz de a produzir (Koziel et al., 2014; Laugisch et al., 2016); a sua atividade apresenta diferenças, uma vez que a PPAD tem a capacidade de citrulinar resíduos de arginina C-terminais (Koziel et al., 2014) que não podem ser citrulinados pela PAD humana (Laugisch et al., 2016), não é dependente do Ca^{2+} , é ativa a um pH mais elevado (Koziel et al., 2014; Quirke et al., 2014) e é estruturalmente diferente da PAD humana (Farquharson et al., 2012); já esta última enzima atua preferencialmente nos resíduos de arginina internos (Wegner et al., 2010), a designada endocitrulinização, e a sua atividade é dependente do cálcio (Konig et al., 2016).

Importante referir que a citrulinização dos resíduos de arginina C-terminais pela PAD bacteriana ocorre após exposição dos mesmos através da clivagem de substrato realizada pelas proteases da *P.gingivalis* específicos para a arginina (Konig et al., 2016).

Desta forma, a presença de *P.gingivalis*, que consegue citrulinizar tanto as suas proteínas como as do hospedeiro onde se encontra (Farquharson et al., 2012), leva a que a sua PAD conduza uma série de eventos que levarão à perda de tolerância e desenvolvimento da AR (Koziel et al., 2014; Monsarrat et al., 2014; Wegner et al., 2010), uma vez que as ações desta enzima implicam uma exposição constante às proteínas citrulinadas no periodonto (Kharlamova et al., 2016), induzindo a produção de ACPA cuja atividade é dependente da referida enzima (Koziel et al., 2014) (Figura 14)

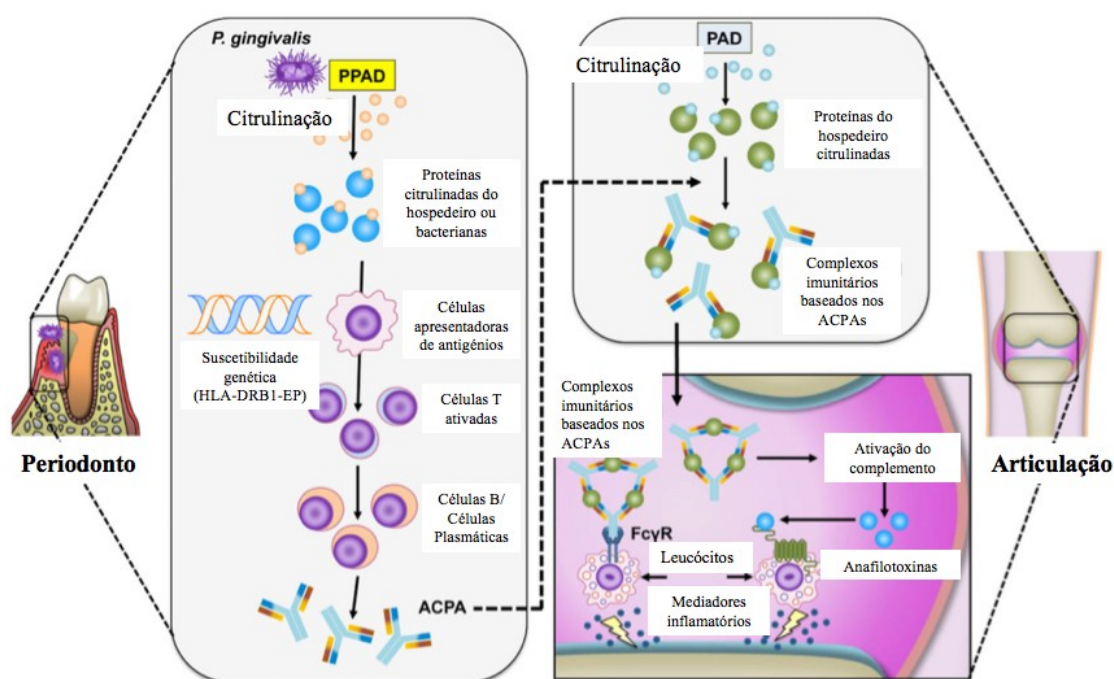


Figura 14: Citrulinização mediada pela *P.gingivalis* e formação de ACPA na Artrite Reumatoide [Adaptado de (Hajishengallis, 2015)]

Desta forma, as proteínas citrulinadas pela PPAD podem contribuir para a formação de novos epítomos e consequentemente a formação de autoantígenos na Artrite Reumatoide (Kharlamova et al., 2016).

Assim sendo, os ACPAs alcançam uma relação com os epítomos citrulinados na articulação, provocando em indivíduos geneticamente vulneráveis um estado de inflamação crónica na sinovial (Kharlamova et al., 2016).

Como ainda não estão completamente esclarecidos os fatores que desencadeiam a perda de tolerância imunológica às proteínas citrulinadas, foi sugerido por Wegner et al (2010) que a citrulinação proteica pela PAD bacteriana teria o poder de criar novos epítomos (como mencionado acima) aos quais a tolerância imunitária não existe, através da presença de desconhecidas proteínas bacterianas citrulinadas e/ou através dos processos alheios de modificações pós traducionais dos antígenos do hospedeiro (Wegner et al., 2010).

Citadas anteriormente, as proteases (mais precisamente as de arginina) conseguem atuar com a PPAD, outro fator de virulência major da *P. gingivalis* (Kharlamova et al., 2016).

Os autoantígenos da AR que podem ser citrulinados pela PAD são a **vimentina**, a **α -enolase**, o **fibrinogénio** e o **colagénio tipo II** (Barra et al., 2013; Koziel et al., 2014); contudo, a PPAD tem a capacidade de citrulinar apenas dois dos citados autoantígenos, nomeadamente a α -enolase e o fibrinogénio (Konig et al., 2016), processo que ocorre após clivagem pelas proteases bacterianas de arginina (Konig et al., 2016); assim sendo, o alvo dos ACPAs na AR são a α -enolase e o fibrinogénio, duas proteínas fisiológicas (Wegner et al., 2010) e também considerados como os autoantígenos major da AR (Laugisch et al., 2016).

A α -enolase é uma proteína com papel fundamental no metabolismo da glicose e, ao sofrer o processo de citrulinação, os seus autoanticorpos podem ser encontrados em 40-60% dos pacientes com AR; estes autoanticorpos formam complexos imunitários com as proteínas citrulinadas humanas nas articulações e impulsionam as vias inflamatórias através da ativação do recetor Fc ou pela via do complemento (Wegner et al., 2010); a *P.gingivalis* através da sua PAD tem a capacidade de citrulinar a α -enolase e esta, uma vez citrulinada, permite a união dos ACPAs (Derksen et al., 2017).

Quanto ao fibrinogénio, encontrado no fluido crevicular gengival nos indivíduos com DP (Laugisch et al., 2016) e precursor da fibrina, ao ser citrulinado permite-se a criação dos seus autoanticorpos, à semelhança do mencionado no parágrafo anterior; neste caso, são encontrados autoanticorpos contra o fibrinogénio citrulinado em 66% dos pacientes com AR (Wegner et al., 2010); na forma citrulinada, atua como um autoantígeno no meio inflamatório crónico de periodontite, induzindo a resposta

autoimune (Laugisch et al., 2016).

Como referido, as proteases da *P.gingivalis* têm a capacidade de degradar o fibrinogénio e a α -enolase, que serão posteriormente citrulinados pela PPAD (Farquharson et al., 2012). Assim, a degradação do fibrinogénio humano inibe a polimerização do mesmo, traduzindo-se na aparência hemorrágica típica da periodontite crónica (Wegner et al., 2010).

Segundo alguns autores também a **vimentina**, proteína major dos filamentos intermediários e abundante nas células de tecido conjuntivo gengival e no ligamento periodontal, pode sofrer citrulinização pela PPAD: o periodonto inflamado constitui uma fonte de vimentina citrulinada e a posterior criação de autoanticorpos anti vimentina induzem o processo de osteoclastogénese (Laugisch et al., 2016).

A infeção oral crónica por *P. gingivalis* anterior aos processos artríticos, promove a reposta imunitária pelas células Th17 e significativa secreção de IL-1, IL-6, IL-22, TNF- α e IL-23 (Koziel et al., 2014).

Diversos estudos têm demonstrado outras competências da PPAD, nomeadamente a capacidade de **autocitrulinização**, aparecendo assim um novo campo para futuras investigações (Koziel et al., 2014; Quirke et al., 2014).

Deste modo estuda-se que, apesar da PPAD preferir a citrulinização dos resíduos C-terminais de arginina, também está sujeita ao processo de autocitrulinização: assim, atua como uma proteína bacteriana citrulinada formando um antigénio que acabará por conduzir à perda de tolerância imunitária para com as proteínas citrulinadas humanas. (Koziel et al., 2014)

Corroborando estes dados, foi encontrado no soro de pacientes com AR, a presença de IgG reconhecadora da PPAD citrulinada (Koziel et al., 2014).

No entanto, diversos estudos não indicam uma relação bidirecional entre a Doença Periodontal e a Artrite Reumatoide; porém, tal facto pode ser devido a distintos critérios de classificação das doenças, falta de dados relevantes, discrepâncias na seleção do grupo controlo (Kharlamova et al., 2016) e ainda falta de padronização dos parâmetros incluídos (Araújo et al., 2015).

Outro dado relevante fortalecendo o parágrafo anterior, considera que existem, como referido anteriormente, outros agentes patogénicos que estão na origem da DP e que a presença de *P. gingivalis* não significa sempre a instalação da Doença Periodontal (Kharlamova et al., 2016), visto que pode ser encontrada em 10-30% dos indivíduos saudáveis (Wegner et al., 2010): assim sendo, são necessárias mais linhas de investigação paralelas às que têm sido realizadas, cujo foco será especificamente a *Porphyromonas gingivalis*, em vista à obtenção de mais pistas sobre a relação das infeções orais com a AR (Kharlamova et al., 2016) e não colocar o destaque somente na DP, uma vez que há autores que defendem que a periodontite por si só não é capaz de induzir o desenvolvimento de AR (Laugisch et al., 2016).

Desta forma, outros estudos pretendem explicar de que forma a disbiose microbiana pode participar na etiologia da AR: foi observado que, em alguns casos, a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) era a mais prevalente espécie na comunidade de microrganismos orais dos pacientes que manifestavam AR (Laugisch et al., 2016) e cujo potencial de desregular a citrulinização celular humana (Konig et al., 2016) será apresentado de seguida:

O estudo realizado por König et al (2016), incentivou a pesquisa de que as bactérias relacionadas com a DP poderiam apresentar a capacidade de intervenção no processo de **endocitrulinização** pela PAD humana, uma vez que foi observado a presença deste processo nesta doença.

Desta forma, os neutrófilos, células imunitárias predominantes na bolsa periodontal e a maior fonte de autoantígenos citrulinados na AR, foram incubados com diferentes tipos de Aa e observou-se o processo de hipercitrulinização no fluido sinovial de pacientes com AR e no fluido crevicular gengival dos pacientes com DP (König et al., 2016) comprovando, neste caso, que tanto os fatores do hospedeiro como os fatores bacterianos implicam o método de hipercitrulinização (König et al., 2016).

Mais precisamente, a Aa detém a Leucotoxina A, o seu fator de virulência major (König et al., 2016): este, por sua vez, incita a permeabilização da membrana plasmática e o influxo despropositado de cálcio para as células suscetíveis (neste caso, os neutrófilos) e consequentemente a ativação não regulada da PAD humana: ou seja, a Aa permite a hipercitrulinização dependente do cálcio das proteínas dos neutrófilos através

da atividade da sua Leucotoxina A, induzindo a liberação destas proteínas para o espaço extracelular (Konig et al., 2016); assim sendo, o dano da membrana e a citrulinização conduzem à produção de autoantígenos na AR e produção de ACPAs (Konig et al., 2016).

No entanto, os estudos apresentam limitações, nomeadamente a necessidade de ser provada a relação *in vivo* e também se verifica a inexistência de uma análise longitudinal entre a infeção por Aa, produção de ACPA e o início de uma AR sintomática: requiere-se, portanto, mais investigação experimental (Konig et al., 2016).

Ainda assim, inúmeras investigações atuais defendem o papel das **infeções orais** na patogénese da Artrite Reumatoide, através da citrulinização proteica, deteção de DNA bacteriano e elevados títulos de anticorpos anti-bacterianos no soro e líquido sinovial de indivíduos com Artrite Reumatoide (Araújo et al., 2015).

Desta forma, Farquharson *et al* (2012) sugeriram que “no presente, pode ser sugerido que a AR cause DP, que a DP cause AR ou que nenhuma das doenças provoque a outra, mas ambas são causadas independentemente por um terceiro fator” (p.117) apesar de que os mecanismos apresentados até agora e que tentam encontrar uma ligação entre as duas doenças apresentem explicações bastante interessantes e cativantes (Farquharson et al., 2012).

3. CONCLUSÃO

Através das investigações até agora concretizadas, é de notar a influência da Artrite Reumatoide na cavidade oral, através das suas principais manifestações no Periodonto e na Articulação Temporomandibular.

É ainda mais importante que os Médicos Reumatologistas e também os Médicos Dentistas estejam atentos a este tipo de manifestações, dado que são muitas vezes silenciosas, principalmente quando se refere ao envolvimento da ATM nos pacientes com AR; desta forma, requiere-se um tratamento multidisciplinar destes pacientes, na tentativa de se conseguir melhorar a qualidade de vida dos mesmos e minorar as perturbações físicas e psicológicas destes indivíduos.

Por outro lado, na tentativa de se encontrarem mais fatores etiológicos e vias de desenvolvimento da Artrite Reumatoide, várias investigações apontam agora para o papel da Doença Periodontal, das infeções da cavidade oral e disbiose deste meio como agentes motivadores desta doença autoimune.

Desta forma, conclui-se que existe uma relação bidirecional entre a Artrite Reumatoide e determinadas doenças orais (mais precisamente com as infeções pela *Porphyromonas gingivalis* e outras bactérias relacionadas com a Doença Periodontal) mas, dado que os mecanismos envolvidos ainda não estão todos elucidados, novas investigações serão necessárias para dar continuidade aos estudos desenvolvidos até agora e que têm encontrado resultados frutuoso, na medida em que a Artrite Reumatoide é uma patologia complexa, estudada há décadas e que ainda hoje não se sabe exatamente todos os mecanismos envolvidos na sua patogénese.

Para além disso, todas as descobertas ao nível das vias envolvidas no desenvolvimento da AR, podem também ser úteis para a pesquisa de novas terapêuticas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrão, A. L. P., Santana, C. M., Bezerra, A. C. B., Amorim, R. F. B. de, Silva, M. B. da, Mota, L. M. H. da, & Falcão, D. P. (2016). What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 56(5), 441–450.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2569–2581.
- Antero, D. C., Parra, A. G. M., Miyazaki, F. H., Gehlen, M., & Skare, T. L. (2011). Secondary Sjögren's syndrome and disease activity of rheumatoid arthritis. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 57(3), 319–322.
- Araújo, V. M. A., Melo, I. M., & Lima, V. (2015). Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis: Review of the literature. *Mediators of Inflammation*.
- Ari, G., Cherukuri, S., Namasivayam, A. (2016). Epigenetics and Periodontitis: A Contemporary Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 10(11), ZE07-ZE09.
- Arkema, E. V., Karlson, E. W., Costenbader, K. H. (2010). A Prospective Study of Periodontal Disease and Risk of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 37 (9), 1800-1804.
- Arvikar, S. L., Collier, D. S., Fisher, M. C., Unizony, S., Cohen, G. L., McHugh, G., ... Steere, A. C. (2013). Clinical correlations with Porphyromonas gingivalis antibody responses in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 15(5), R109.
- Barra, L., Scinocca, M., Saunders, S., Bhayana, R., Rohekar, S., Racapé, M., ... Bell, D. A. (2013). Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis and Rheumatism*, 65(6), 1439–1447.
- Bartold, P. M., Marshall, R. I., & Haynes, D. R. (2005). Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *The Journal of Periodontology*, 76(11), 2066–2074.
- Berthelot, J. M., & Le Goff, B. (2010). Rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 77(6), 537–541.
- Bingham, C., & Moni, M. (2013). Periodontal disease and rheumatoid arthritis: the evidence accumulates for complex pathobiologic interactions. *Current Opinion in Rheumatology*. 25 (3), 345-353.

- Campbell, L., Millhouse, E., Malcolm, J., & Culshaw, S. (2016). T cells, teeth and tissue destruction - what do T cells do in periodontal disease? *Molecular Oral Microbiology*, 31(6), 445–456.
- Choy, E. (2012). Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 51(5), v3-11.
- Cordeiro, P. C. F., Guimaraes, J. P., de Souza, V. A., Dias, I. M., Silva, J. N. N., Devito, K. L., & Bonato, L. L. (2016). Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis patients: association between clinical and tomographic data. *Acta Odontologica Latinoamericana*, 29(3), 219-224.
- Cortés-Vieyra, R., Rosales, C., & Uribe-Querol, E. (2015). Neutrophil Functions in Periodontal Homeostasis. *Journal of Immunology Research*.
- Demmer, R. T., Molitor, J. A., Jacobs Jr, D. R., & Michalowicz, B. S. (2011). Periodontal Disease, Tooth Loss and Incident Rheumatoid Arthritis: Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its Epidemiologic Follow-up Study. *Journal of Clinical Periodontology*, 38 (11), 998-1006.
- Derksen, V. F. A. M., Huizinga, T. W. J., & van der Woude, D. (2017). The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*.
- Eike, M. C., Skinningsrud, B., Ronninger, M., Stormyr, a, Kvien, T. K., Joner, G., ... Lie, B. a. (2012). CIITA gene variants are associated with rheumatoid arthritis in Scandinavian populations. *Genes and Immunity*, 13(5), 431–436.
- Farquharson, D., Butcher, J. P., & Culshaw, S. (2012). Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal Immunology*, 5(2), 112–120.
- Fuggle, N. R., Smith, T. O., Kaul, A., & Sofat, N. (2016). Hand to mouth: A systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Frontiers in Immunology*, 7, 1–10.
- Gabriel, S., & Michaud, K. (2009). Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Research and Therapy*, 11(3), 229.
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American Family Physician*, 91 (6), 378-386.
- Geusens, P. P., Landewé, R. B. M., Garnero, P., Chen, D., Dunstan, C. R., Lems, W. F., ... Boers, M. (2006). The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early

- rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis and Rheumatism*, 54(6), 1772–1777.
- Goldring, S. R. (2003). Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 42(2), ii11-i16.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44.
- Hajishengallis, G. (2014). The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Molecular Oral Microbiology*, 29 (6), 248-257.
- Hamburger, J. (2016). Orofacial manifestations in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 30(5), 826–850.
- He, J., Ding, Y., Feng, M., Guo, J., Sun, X., Zhao, J., ... Li, Z. (2013). Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (United Kingdom)*, 52(6), 1084–1089.
- Helenius, L. M. J., Tervahartiala, P., Helenius, I., Al-Sukhun, J., Kivisaari, L., Suuronen, R., ... Leirisalo-Repo, M. (2006). Clinical, radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(11), 983–989.
- Käßer, U. R., Gleissner, C., Dehne, F., Michel, A., Willershausen-Zönnchen, B., & Bolten, W. W. (1997). Risk for periodontal disease in patients with longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 40(12), 2248–2251.
- Kaur, G., Mohindra, K., & Singla, S. (2017). Autoimmunity - Basics and link with periodontal disease. *Autoimmunity Reviews*, 16(1), 64–71.
- Kaur, S., White, S., & Bartold, M. (2012). Periodontal Disease as a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *JBIC Library of Systematic Reviews*, 10(42 Suppl), 1–12.
- Kharlamova, N., Jiang, X., Sherina, N., Potempa, B., Israelsson, L., Quirke, A. M., ... Lundberg, K. (2016). Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis and Rheumatology*, 68(3), 604–613.
- Klareskog, L., Padyukov, L., & Alfredsson, L. (2007). Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, 19, 49-54.

- Klasser, G. D., Balasubramaniam, R., & Epstein, J. (2007). Topical review-connective tissue diseases: orofacial manifestations including pain. *Journal of Orofacial Pain*, 21, 171–184.
- Klein, K., Gay, S. (2015). Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 27(1), 76-82.
- Konig, M. F., Abusleme, L., Reinholdt, J., Palmer, R. J., Teles, R. P., Sampson, K., ... Andrade, F. (2016). Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Science Translational Medicine*, 8(369).
- Koziel, J., Mydel, P., & Potempa, J. (2014). The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: An updated review. *Current Rheumatology Reports*, 16(3), 408.
- Kurkó, J., Besenyi, T., Laki, J., Glant, T., Mikecz, K., & Szekanecz, Z. (2013). Genetics of Rheumatoid Arthritis - A comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 45 (2), 170-179.
- Larheim, T. A., Abrahamsson, A. K., Kristensen, M., & Arvidsson, L. Z. (2014). Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(1).
- Laugisch, O., Wong, A., Sroka, A., Kantyka, T., Koziel, J., Neuhaus, K., ... Eick, S. (2016). Citrullination in the periodontium – a possible link between periodontitis and rheumatoid arthritis. *Clinical Oral Investigations*, 20(4), 675-683.
- Leech, M. T., & Bartold, P. M. (2015). The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 29(2), 189–201.
- Linden, G. J., Lyons, A., & Scannapieco, F. A. (2013). Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *Journal of Clinical Periodontology*, 40(14), 8–19.
- Liu, W. W., Xu, Z. M., Li, Z. Q., Zhang, Y., & Han, B. (2015). RANKL, OPG and CTR mRNA expression in the temporomandibular joint in rheumatoid arthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(3), 895–900.
- Martinez-Martinez, R. E., Abud-Mendoza, C., Patiño-Marin, N., Rizo-Rodríguez, J. C., Little, J. W., & Loyola-Rodríguez, J. P. (2009). Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 36(12), 1004–1010.

- Mays, J. W., Sarmadi, M., & Moutsopoulos, N. M. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 12(3), 265–282.
- McInnes, I., Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 365, 2205–19.
- Melchiorre, D., Calderazzi, A., Maddali Bongi, S., Cristofani, R., Bazzichi, L., Eligi, C., ... Ciompi, M. L. (2003). A comparison of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the evaluation of temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*, 42(5), 673–676.
- Mercado, F. B., Marshall, R. I., Klestov, A. C., & Bartold, P. M. (2001). Relationship Between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis. *Journal of Periodontology*. 72 (86), 779–787.
- Mercado, F., Marshall, R. I., Klestov, A. C., & Bartold, P. M. (2000). Is there a relationship between rheumatoid arthritis and periodontal disease? *Journal of Clinical Periodontology*. 27(4), 267–272.
- Minozzi, F., Galli, M., Gallottini, L., Minozzi, M., & Unfer, V. (2009). Stomatological approach to Sjogren's syndrome: diagnosis, management and therapeutical timing. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(3), 201–216.
- Monsarrat, P., Vergnes, J.-N., Blaizot, A., Constantin, A., de Grado, G. F., Ramambazafy, H., ... Nabet, C. (2014). Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. *Oral Health and Dental Management*, 13(1), 113–9.
- Okada, Y., Kim, K., Han, B., Pillai, N. E., Ong, R. T. H., Saw, W. Y., ... Raychaudhuri, S. (2014). Risk for ACPA-positive rheumatoid arthritis is driven by shared HLA amino acid polymorphisms in Asian and European populations. *Human Molecular Genetics*, 23(25), 6916–6926.
- Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L., & Klareskog, L. (2004). A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 50(10), 3085–3092.
- Payne, J. B., Golub, L. M., Thiele, G. M., & Mikuls, T. R. (2015). The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Current Oral Health Reports*, 2(1), 20–29.
- Quirke, A.-M., Lugli, E. B., Wegner, N., Hamilton, B. C., Charles, P., Chowdhury, M., ... Venables, P. J. (2014). Heightened immune response to autocitrullinated

- Porphyromonas gingivalis* peptidylarginine deiminase: a potential mechanism for breaching immunologic tolerance in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 263–269.
- Ruiz-Esquide, V., & Sanmartí, R. (2012). Tobacco and other environmental risk factors in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica*, 8(6), 342–50.
- Scher, J. U., Bretz, W. A., Abramson, B. S. (2014). Periodontal Disease and Subgingival Microbiota as Contributors for RA Pathogenesis: Modifiable Risk Factors? *Current Opinion in Rheumatology*, 26(4), 424–429.
- Sidebottom, A. J., & Salha, R. (2012). Management of the temporomandibular joint in rheumatoid disorders. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(3), 191–198.
- Silvestre, F., Silvestre-Rangil, J., Bagan, L., & Bagan, J. (2016). Effect of nonsurgical periodontal treatment in patients with periodontitis and rheumatoid arthritis: A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugia Bucal*, 21(3), 349–354.
- Singh, J., Christensen, R., Wells, G., Suarez-Almazor, M., Buchbinder, R., Lopez-Olivo, M., ... Tugwell, P. (2009). Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), 2–5.
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388, 2023–2038.
- Smolen, J. S., & Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2, 473–488.
- Torres, S. R., Pedrazas, C. H. S., Correia, M. P. V., Azevedo, M. N. L., Zamprogno, T., Silva, A., ... Papi, J. A. de S. (2016). Drugs or disease: evaluating salivary function in RA patients. *Brazilian Oral Research*, 30(1), e106.
- Treister, N., & Glick, M. (1999). Rheumatoid Arthritis: a Review and Suggested Dental Care Considerations. *The Journal of the American Dental Association*, 130(5), 689–698.
- Van Der Woude, D., Houwing-Duistermaat, J. J., Toes, R. E. M., Huizinga, T. W. J., Thomson, W., Worthington, J., ... De Vries, R. R. P. (2009). Quantitative heritability of anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 60(4), 916–923.

- Vergnes, J.-N., Monsarrat, P., Blaizot, A., Nabet, C., Cantagrel, A., Sixou, M., & Furness, S. (2012). Interventions for periodontal disease in people with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).
- Viatte S, Plant D., & Raychaudhuri, S. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(3), 141–153.
- Wegner, N., Wait, R., Sroka, A., Eick, S., Nguyen, K. A., Lundberg, K., ... Venables, P. J. (2010). Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2662–2672.
- Witulski, S., Vogl, T. J., Rehart, S., & Ottl, P. (2014). Evaluation of the TMJ by means of Clinical TMD Examination and MRI Diagnostics in Patients with Rheumatoid Arthritis. *BioMed Research International*.
- Yilmaz, H. H., Yildirim, D., Ugan, Y., Tunc, S. E., Yesildag, A., Orhan, H., & Akdag, C. (2012). Clinical and magnetic resonance imaging findings of the temporomandibular joint and masticatory muscles in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 32(5), 1171–1178.
- Young, A. (2015). Internal derangements of the temporomandibular joint: A review of the anatomy, diagnosis, and management. *The Journal of Indian Prosthodontic Society*, 15(1), 2-7.